



16.937



S.L.

616 937









V

*PALUDISME*

*ET*

*TRYPANOSOMIASE*



## LISTE DES COLLABORATEURS

ACHARD .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Tenon
AUCHÉ .....	professeur agrégé à la Faculté de Bordeaux, médecin des hôpitaux.
BALLET .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'Hôtel-Dieu.
BALZER .....	médecin de l'hôpital Saint-Louis.
BARBE .....	chef du laboratoire de dermatologie à l'hôpital Saint-Antoine.
BARBIER .....	médecin de l'hôpital Hérold.
BARTH .....	médecin de l'hôpital Necker.
BEZANÇON .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux
BOINET .....	professeur à l'École de Marseille, médecin des hôpitaux.
BOULLOCHE .....	médecin de la maison municipale de Santé.
BOURNEVILLE .....	médecin de l'hospice de Bicêtre.
BRISAUD .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'Hôtel-Dieu.
BROUARDEL (P.) .....	doyen honoraire, professeur à la Faculté de médecine de Paris.
CARNOT (P.) .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux de Paris.
CARTAZ .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
CASTEX .....	chargé du cours de laryngologie à la Faculté de Paris.
CHAUFFARD .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Cochin.
CLAISSE (P.) .....	médecin de l'hôpital de la Pitié.
CLAUDE .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
COURMONT .....	professeur à la Faculté de Lyon, médecin des hôpitaux.
DEJERINE .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de la Salpêtrière.
DESCHAMPS .....	ancien chef de clinique à la Faculté de Paris.
DUPRÉ .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
FOURNIER (L.) .....	médecin des hôpitaux de Paris.
GALLIARD .....	médecin de l'hôpital Lariboisière.
GARNIER (M.) .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
GASNE .....	médecin des hôpitaux de Paris.
GALCHER .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Saint-Louis.
GILBERT .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Broussais.
GOUGET .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
GRANCHER .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital des Enfants.
GRASSET .....	professeur à la Faculté de Montpellier.
GUIART .....	professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris.
GUINON (L.) .....	médecin de l'hôpital Trousseau.
HALLOPEAU .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital St-Louis.
HAYEM .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
HUDELO .....	médecin des hôpitaux de Paris.
HUTINEL .....	prof. à la Faculté de Paris, médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.
JACQUET .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
JEANSELME .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Tenon.
KLIPPEL .....	médecin de l'hôpital Tenon.
LABBÉ (MARCEL) .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
LAMY .....	médecin des hôpitaux de Paris.
LANCEREAUX .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin honoraire des hôpitaux.
LANDOUZY (L.) .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Laënnec.
LANNOIS .....	professeur agrégé à la Faculté de Lyon.
LAUNOIS .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Tenon.
LAVERAN .....	membre de l'Institut (Académie des Sciences).
LE NOIR .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
LETULLE .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Boucicaut.
LEVI (L.) .....	ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris.
LION .....	médecin de l'hôpital de la Pitié.
MARFAN .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital des Enfants.
MARIE .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de Bicêtre.
MARINESCO .....	professeur à la Faculté de Bucharest.
MENETRIER .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Tenon.
MEKKLEN .....	médecin de l'hôpital Laënnec.
MÉRY .....	professeur agrégé à la Fac. de Paris, médecin de l'hôpital d'Aubervilliers.
MOSNY .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
NETTER .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Trousseau.
PARMENTIER .....	médecin de l'hôpital Tenon.
PITRES .....	professeur à la Faculté de Bordeaux.
RAUZIER .....	professeur agrégé à la Faculté de Montpellier.
RAYMOND .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de la Salpêtrière.
RICHARDIERE .....	médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.
ROGER .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de La Charité.
ROQUE .....	professeur agrégé à la Faculté de Lyon, médecin des hôpitaux.
SAINTON .....	chef de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris.
SÉRIEUX .....	médecin de l'Asile de Villejuif.
SIREDEY (A.) .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
SURMONT .....	professeur à la Faculté de Lille.
TEISSIER (J.) .....	professeur à la Faculté de Lyon, médecin des hôpitaux.
THOINOT .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
THOMAS (A.) .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
TRIBOULET .....	médecin de l'hospice Alquier Debrousse.
VAILLARD .....	directeur de l'École du Service de santé militaire de Lyon.
WIDAL .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Cochin.
WURTZ (R.) .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.



NOUVEAU  
TRAITÉ DE MÉDECINE ET DE THÉRAPEUTIQUE

*Publié en fascicules*

SOUS LA DIRECTION DE MM.

**P. BROUARDEL**

Professeur à la Faculté de médecine de Paris  
Membre de l'Institut

**A. GILBERT**

Professeur à la Faculté de médecine de Paris  
Médecin à l'hôpital Broussais

V

*PALUDISME*

*ET*

*TRYPANOSOMIASE*

PAR

**A. LAVERAN**

MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.

Avec 13 figures intercalées dans le texte.

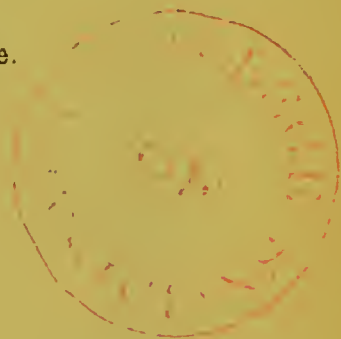
PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

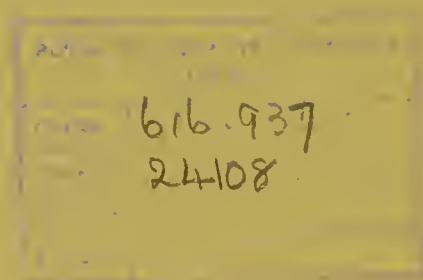
19, Rue Hautefeuille, près du Boulevard Saint-Germain

1905

Tous droits réservés.







616.937

24108



# NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE ET DE THÉRAPEUTIQUE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

MM. P. BROUARDEL ET A. GILBERT

---

## PALUDISME

PAR

A. LAVERAN

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine.

---

**SYNONYMIE.** — Fièvres palustres ou paludéennes, fièvres des marais, fièvres maremmatiques, impaludisme, fièvres telluriques, fièvres intermittentes, mal'aria (de *mala aria*, en italien, « mauvais air »), d'où l'on a fait : malaria, fièvres malariques ; *Ague* (en anglais) ; *Wechselfieber* (en allemand).

Le mot *paludisme*, qui est court et d'un emploi commode, nous paraît devoir être adopté à l'exclusion de tous ces synonymes (1).

(1) Nous ne citerons ici que les ouvrages généraux sur le paludisme ; à propos de chaque question particulière, nous mentionnerons les travaux qui s'y rapportent. — LANCISI (J. M.), *De noxiis paludum effluviis, eorumque remediis*. Rome, 1717. — TORTI, *Therapeutica spec. ad febres periodicas perniciosas, etc.* Mutinæ, 1712. — ALIBERT, *Traité des fièvres pernicieuses*. Paris, 1804. — BAILLY, *Traité des fièvres intermit.* Paris, 1825. — MONFALCON, *Histoire méd. des marais et Traité des fièvres intermit.* Paris, 1856. — ANNESLEY, *Diseases of India*, 1828. — NEPPLE, *Essai sur les fièvres rémit. et intermit.* Paris, 1828. — MAILLOT, *Traité des fièvres intermit.* Paris, 1836. — BOUDIN, *Traité des fièvres intermit.* Paris, 1842. — L. LAVERAN, *Maladies du nord de l'Afrique (Rec. mém. de méd. milit., t. LII, p. 1)*. — HASPEL, *Maladies de l'Algérie*. Paris, 1850-1852, 2 vol. — BURDEL, *Rech. sur les fièvres palud.* Paris, 1858. — Id., *De la dégénérescence palustre*. Paris, 1875. — MOREHEAD, *Clinical Researches on Disease in India*. London, 1860. — DURAND (de Lunel), *Traité des fièvres intermit.* Paris, 1862. — DUTROULAU, *Malad. des Européens dans les pays chauds*, 2<sup>e</sup> édit., 1868. — GRIESINGER, *Traité des malad. infectieuses* (trad. de Lemattre, 2<sup>e</sup> édit. annotée par Vallin). Paris, 1877. — DUBOUÉ, *De l'impaludisme*. Paris, 1869. — L. COLIN, *Traité des fièvres intermit.* Paris, 1870. — NIELLY, *Élém. de pathol. exotique*. Paris, 1881. — A. LAVERAN, *Traité des fièvres palustres*. Paris, 1884, in-8°. — KELSCH et KIENER, *Traité des malad. des pays chauds*. Paris, 1889.

**ÉTIOLOGIE. — a. Répartition du paludisme à la surface du globe.** — Le paludisme est une des maladies qui méritent le mieux de figurer dans le cadre des *endémies* ; sous l'influence de circonstances exceptionnelles, à la suite d'inondations par exemple, les fièvres palustres peuvent prendre une extension inusitée dans des localités qui d'ordinaire en sont à peu près indemnes, mais la règle générale est que le paludisme ne règne que dans certains foyers, si bien qu'on peut tracer pour chaque pays une carte des localités palustres.

En *Europe*, le paludisme est très rare dans les régions septentrionales ; ses principaux foyers sont en Italie, en Grèce, sur les rives et à l'embouchure du Danube, en Espagne, c'est-à-dire dans les régions méridionales.

Dans la Russie septentrionale (au-dessus du 60° degré de latitude), dans le nord de la Suède et dans la Norvège, en Islande, le paludisme est inconnu ; il apparaît sur le littoral de la Baltique, aux environs de Stockholm, dans les provinces russes de la Baltique (au-dessous de 60° de latitude), en Allemagne, aux embouchures de l'Elbe et du Weser.

Dans les Iles Britanniques, les fièvres palustres étaient assez communes autrefois, aux environs de Londres et en Irlande (Graves) ; le dessèchement des marais et le drainage du sol ont amené leur disparition presque complète.

En Hollande, l'endémie palustre a perdu beaucoup de son intensité depuis que de grands travaux d'endiguement ont été faits pour protéger les côtes contre l'envahissement de la mer ; le paludisme est toutefois encore très répandu, principalement en Zélande. Les fièvres de l'île de Walcheren sont célèbres par le désastre de l'armée anglaise qui, au mois d'août 1809, débarquait dans cette île.

En France, le paludisme est endémique sur certains points des rives de la Méditerranée et de l'Océan, là surtout où le rivage bas et marécageux permet le mélange des eaux douces et des eaux de la mer : plaines de la Camargue, Landes, Charentes (Rochefort), Vendée. Dans l'intérieur des terres, la Sologne, la Brenne, la Bresse, les Dombes sont les principaux foyers du paludisme ; les travaux d'assainissement du sol et les progrès de la culture rétrécissent d'ailleurs de plus en plus, dans ces régions, le domaine des fièvres.

— A. LAVERAN, Du paludisme. Paris, 1891. — Id., Paludisme, in *Encyclopédie scientif.* de Léauté. Paris, 1892. — CATRIN, Du paludisme chronique. Paris, 1893. — W. SYDNEY THAYER et JOHN HEWETSON, Les fièvres palustres à Baltimore. Baltimore, 1895. — W. S. THAYER, Lectures on the malarial fevers. New-York, 1897. — A. LAVERAN, Traité du paludisme, Paris, 1898. — J. MANNABERG, Die Malaria-Krankheiten. Vienne, 1899. — R. ROSS, Malarial fever, its cause, prevention and treatment, 1902. — P. MASSON, Tropical diseases, dernière édition, 1903. — FAJARDO, O Impaludismo. Rio-de-Janeiro, 1904. — CRESPIN, Précis du paludisme. Paris, 1905.



Le paludisme est très fréquent sur les côtes d'Espagne et de Portugal, sur les côtes de la Corse, de la Sardaigne, de la Sicile et de l'Italie. Les principaux foyers endémiques en Italie sont : la Campagne Romaine, les Marais Pontins, les plaines de la Lombardie où l'on cultive le riz, les marennes de la Toscane et les Calabres.

Les fièvres, très communes dans ces régions, prennent souvent des formes graves qui sont rares dans les régions septentrionales ; les continues palustres et les accidents pernicioeux, dont nous signalerons plus loin la grande fréquence en Afrique et aux Indes, sont déjà communs en Italie et en Grèce.

Parmi les régions de l'Europe dans lesquelles le paludisme règne avec intensité, il faut citer encore : le littoral de la Grèce et les îles voisines, la presqu'île des Balkans (vallées de la Thessalie, de la Macédoine, Roumélie, Bulgarie, Moldavie et Valachie), la Hongrie (rives du Danube), la Russie du Sud (embouchure des grands fleuves dans la mer Caspienne, la mer d'Azov et la mer Noire, Bessarabie, Tauride, Crimée, vallées du Kour et du Rion, ancien Phase).

En *Asie* comme en Europe le paludisme, inconnu dans les régions septentrionales et dans les parties élevées (Kamtchatka, Sibérie, Plateau central), règne avec intensité dans les régions méridionales (rivages de l'Asie Mineure, Perse, Hindoustan, Ceylan, Cambodge, Cochinchine, Tonkin, littoral sud-est de la Chine) ; au Japon les fièvres deviennent rares.

Aux Indes, sur les rives et à l'embouchure du Gange, sur la côte de Malabar, à Ceylan, les fièvres ont une gravité exceptionnelle.

La côte occidentale de l'*Afrique* est la plus dangereuse, depuis la Sénégambie jusqu'au golfe de Guinée. Sur la côte sud-est on trouve aussi des foyers très redoutables : Madagascar, Mayotte, Zanzibar, l'embouchure du Zambèze. La colonie du Cap est salubre.

Les îles Maurice et de la Réunion, autrefois épargnées, ont perdu cette immunité ; depuis 1867 les fièvres s'y montrent fréquentes et graves.

En Abyssinie, en Nubie, le paludisme sévit sur les parties basses et ne s'observe pas sur les plateaux ; en Égypte, il règne dans les régions inondées périodiquement par le Nil et dans le Delta.

En Algérie, le paludisme est commun et grave sur le littoral et sur les bords fangeux des rivières ; sur les plateaux qui succèdent au Tell et dans les oasis du Sud il se montre plus rarement et sous des formes moins sévères. Les fièvres palustres qui ont fait de si grands ravages dans notre armée et parmi les colons, au début de la conquête de l'Algérie, sont d'ailleurs beaucoup moins redoutables aujourd'hui ; certaines localités ont été assainies complètement par la culture ; presque partout les travaux d'art et la mise en culture du sol ont produit une amélioration très marquée dans l'état sanitaire.

Le paludisme est plus rare au centre de l'Afrique que sur les côtes ;

mais on l'observe encore, principalement, sur les bords des rivières et des lacs (Livingstone, Barth, Stanley).

Dans l'*Amérique du Nord*, le paludisme ne s'observe guère au delà du 45<sup>e</sup> degré de latitude ; inconnu au Groenland, il est très rare dans la Nouvelle-Angleterre, au Canada, dans les territoires de la baie d'Hudson.

Il augmente de fréquence à mesure qu'on descend vers l'équateur ; ses principaux foyers aux États-Unis sont : la Louisiane, le Texas, la vallée de l'Arkansas, la Floride, la Géorgie, la grande plaine des prairies qui s'étend du Missouri jusqu'aux Alleghany, la Californie (vallée du Saeramento).

Au Mexique, le paludisme présente beaucoup de gravité sur le littoral des deux mers, dans les terres chaudes (côtes du Yucatan, de Vera-Cruz) ; les hauts plateaux sont au contraire presque entièrement épargnés par le paludisme, comme par la fièvre jaune.

A Panama, au Guatémala, même gravité de l'endémie.

Aux Antilles, le paludisme règne avec intensité, sauf dans les îles d'Antigua, de Saint-Vincent et de la Barbade qui sont épargnées, sans doute à cause de la sécheresse du sol.

Dans l'*Amérique du Sud*, les principaux foyers sont : les Guyanes, les côtes du Vénézuéla, de Colombie, le bassin de l'Orénoque, la Bolivie.

Au Brésil et au Pérou, les fièvres sont communes sur les côtes, dans les vallées ; elles deviennent de plus en plus rares et finissent par disparaître à mesure qu'on s'élève sur les hauts plateaux.

Le paludisme est rare à Montevideo et à Buenos-Aires ; il disparaît presque complètement au delà du 30<sup>e</sup> degré de latitude australe.

L'endémie palustre a, dans les îles de la Malaisie, une intensité tout à fait comparable à celle de l'endémie palustre aux Indes ; Java, Sumatra, Bornéo, les Moluques, les Philippines, sont des foyers palustres extrêmement redoutables.

Le reste de l'*Océanie* est, au contraire, presque complètement épargné.

En Australie, les fièvres sont rares et ne présentent pas, en général, de gravité. De même à la Nouvelle-Calédonie.

**b. Conditions générales favorables à l'éclosion du paludisme.** — L'étude de la répartition du paludisme à la surface du globe montre que d'une façon générale cette endémie, inconnue dans les pays froids, augmente de fréquence et de gravité à mesure qu'on descend des pôles vers les régions équatoriales.

L'action des saisons dans les climats chauds ou tempérés atteste également l'influence de la chaleur.

Dans les zones tempérées et chaudes, le paludisme ne règne que pendant la saison chaude ; à Rome, en Algérie, les premiers cas de fièvre de première invasion se montrent presque à jour fixe, au com-



meneement de juillet ; de décembre au mois de juin suivant on n'observe que des fièvres de rechute. Mais ce ne sont pas les localités les plus chaudes qui sont les plus insalubres ; en Algérie la fièvre palustre est moins fréquente et moins grave dans le Sud, à Biskra par exemple, que sur le littoral.

La géographie médicale montre bien l'influence de l'humidité et des eaux stagnantes ; les principaux foyers palustres sont situés sur les côtes, sur les rives des grands fleuves ou des lacs, enfin et surtout dans les contrées marécageuses.

Le marais est le milieu de prédilection, mais l'existence d'un marais proprement dit n'est pas indispensable. Des plaines basses, mal drainées ou maintenues dans un état d'humidité constante par une nappe d'eau souterraine superficielle, des terres inondées ou mal irriguées, des rivières, des canaux ou des fossés mal entretenus et mis à sec pendant l'été, suffisent souvent à provoquer ou à entretenir l'endémie palustre.

Les marais mixtes, c'est-à-dire dans lesquels il y a un mélange des eaux douces et des eaux salées, sont particulièrement favorables au développement du paludisme.

De même que les conditions de milieu les plus propres à favoriser l'éclosion et la multiplication d'une plante sont impuissantes à faire naître cette plante, si la graine fait défaut, de même des pays très favorables en apparence au développement de l'endémie palustre peuvent être complètement indemnes, si l'agent pathogène n'y existe pas. C'est ainsi qu'à la Nouvelle-Calédonie les fièvres palustres sont très rares, malgré l'existence de marais qui ont en apparence tous les caractères des marais fébriles (Dutroulau).

Des pluies abondantes, en augmentant l'humidité du sol, favorisent le développement du paludisme. On a remarqué depuis longtemps, en Algérie, que dans les années pluvieuses l'endémie palustre prenait une grande importance, et qu'au contraire les fièvres étaient rares dans les années de sécheresse ; les premières pluies d'automne donnent lieu presque toujours à une recrudescence des fièvres.

Le paludisme aime les campagnes incultes, les pays peu peuplés ou dévastés ; il recule au contraire presque toujours devant l'homme et devant la civilisation.

Dans un pays riche et peuplé, de nombreux travaux d'art sont exécutés et entretenus avec soin, on dessèche les marais, on endigue les fleuves, les arbres et les plantes couvrent le sol et le drainent par leurs racines ; vient une invasion de barbares : les travaux d'art sont détruits, les canaux s'envasent, les marais s'étendent, la campagne se dépeuple, la culture du sol est abandonnée, les arbres sont détruits ; le paludisme trouve alors un milieu très favorable à son développement.

L'influence de l'*altitude* s'explique en partie par l'abaissement de

la température sur les hauteurs et aussi par ce fait que, les eaux ayant un écoulement facile, le sol se draine naturellement. L'expérience a appris depuis longtemps aux populations des pays palustres l'heureuse influence de l'altitude ; les Arabes et les habitants de la Campagne Romaine fuient la plaine pour la montagne pendant la saison des fièvres.

L'altitude qui suffit à préserver de la fièvre est souvent peu considérable, aussi cette donnée est-elle précieuse pour la prophylaxie ; dans l'intérieur de la ville de Constantine on prend très rarement la fièvre ; à 100 mètres au-dessous, à proximité des portes de la ville, le paludisme règne avec une intensité redoutable sur les bords du Rummel ; de même à Bône : la ville haute est épargnée, tandis que dans la ville basse les atteintes de paludisme ne sont pas rares ; il serait facile de multiplier ces exemples. On a même remarqué qu'en pays palustre les habitants des étages supérieurs d'une maison sont moins exposés que ceux du rez-de-chaussée.

Sur les côtes les plus malsaines, les marins sont à l'abri du paludisme tant qu'ils restent dans leurs vaisseaux.

**c. Paludisme congénital. Prédispositions individuelles.**  
**Peut-on acquérir l'immunité pour le paludisme ?** — Quelques faits tendent à établir que le paludisme peut être transmis de la mère au fœtus (1). Ce sont là des faits exceptionnels ; en général les enfants nés de femmes atteintes de paludisme ne sont pas infectés au moment de la naissance (2).

Les jeunes enfants sont très souvent atteints ; dans les pays chauds, la fréquence du paludisme chez les enfants indigènes est une des causes qui favorisent le plus la propagation de la maladie.

L'influence du sexe est peu marquée ; si les hommes adultes payent un tribut plus lourd que les femmes, cela s'explique par l'influence des professions.

La race noire présente une résistance plus grande que la race caucasique, résistance qui, toutefois, ne va pas jusqu'à l'immunité, comme le croyait Boudin. La cachexie palustre n'est pas rare chez les nègres, notamment au Gabon, à Ceylan et aux Antilles ; mais des faits nombreux montrent que, quand des noirs et des blancs sont transportés dans un foyer palustre, les noirs ne payent au paludisme qu'un tribut léger, tandis que les blancs sont atteints dans une proportion élevée et présentent des formes beaucoup plus graves ; aussi les nègres sont-ils des auxiliaires très utiles dans les pays palustres (3).

(1) GRIESINGER, *op. cit.* — CHIARLEONI, Le paludisme et la fonction de la génération chez la femme (*Annali univ. di medicina*, 1886). — LEROUX, *Revue de méd.*, 1882, p. 569. — FR. CIMA, *Istituto di clin. pediatrica della R. Università di Napoli*, 1893.

(2) TERBURGH, *Geneesk. Tijdschr. voor nederl. Indië*, 1902, t. XLII, p. 1. — SERENI, *Bollet. dell' Accad. med. di Roma*, XXIX, 1.

(3) A consulter sur cette question : GRAVES, *Clin. méd.* Trad. franç., 3<sup>e</sup> édit.,



Les Indiens, les créoles ne sont pas épargnés ; pendant la guerre du Mexique on avait levé aux Antilles, pour les Terres chaudes, une compagnie de volontaires créoles qui fondit rapidement sous l'influence des fièvres palustres.

En Algérie, j'ai souvent constaté le paludisme chez les indigènes, mais presque toujours sous des formes moins graves, moins aiguës que chez les Européens ; l'Arabe a, pour l'agent du paludisme, une tolérance plus grande que l'Européen, une accoutumance personnelle ou héréditaire.

Les *professions* les plus malsaines dans les pays palustres sont celles qui mettent l'homme le plus directement et le plus souvent en rapport avec le sol. Les ouvriers employés à dessécher les marais, à curer des ports ou des fossés, les terrassiers, les jardiniers, les agriculteurs, les individus qui travaillent aux moissons, sont les plus éprouvés.

Le paludisme est surtout une maladie des campagnes, de même que la fièvre typhoïde est une maladie des villes. Dans les quartiers centraux de Rome on est à l'abri des fièvres qui sévissent avec intensité dans la Campagne et jusqu'aux portes de Rome (1).

Toutes les *causes débilitantes* : fatigues, excès de toute sorte, anémie résultant de privations ou de maladies antérieures, prédisposent au paludisme, comme aux autres maladies infectieuses, en diminuant la force de résistance de l'organisme.

Une première atteinte ne confère aucune immunité ; au contraire les individus qui ont eu la fièvre palustre sont plus exposés que d'autres à la contracter.

On peut dire que les rechutes sont de règle ; il est vrai que ces rechutes n'impliquent pas une nouvelle infection, l'agent du paludisme pouvant rester longtemps à l'état latent.

**d. Agent pathogène. — Historique.** — Les conditions météoriques et telluriques qui favorisent le développement du paludisme sont celles qui favorisent l'éclosion des espèces végétales et animales inférieures ; il faut de la terre, de l'humidité, de la chaleur ; dans les climats chauds et tempérés le paludisme a sa période hibernale, comme les plantes et les animalcules inférieurs, et il reparait au printemps, presque à jour fixe, dans une même localité. L'analogie est évidente ; aussi depuis fort longtemps l'opinion qui attribue les accidents du paludisme à l'introduction dans l'économie de microphytes ou de microzoaires a-t-elle trouvé des défenseurs (2).

t. I, p. 483. — BOUDIN, Acclimatement des races humaines (*Rec. de mém. de méd. milit.*, 3<sup>e</sup> série, t. XII, XIII et XV). — L. LAVERAN, art. ANTAGONISME (*Dict. encycl. des sc. méd.*). — DUTROULAU, *op. cit.* — CORRE, *Gaz. hebdom.*, 1869.

(1) L. COLIN, *op. cit.*

(2) Les travaux publiés sur cette question sont si nombreux que je ne puis pas songer à en donner ici une liste complète ; je devrai me contenter de citer les principaux. — A. LAVERAN, Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Paris, 1881. — Id., Traité des fièvres palustres. Paris, 1884. — E. RICHARD, *Revue*

Au siècle dernier, Lancisi et Rasori admettaient déjà que le paludisme était produit par des animaleules qui se trouvaient en suspension dans l'air des localités marécageuses. Ces idées étaient si répandues en Italie au commencement de ce siècle que, dans le peuple, les animaleules fébrifères avaient reçu un nom, celui de *serafici*.

Pour Virey les infusoires sont la cause de l'insalubrité des marais.

Bondin incrimine les espèces végétales qui se plaisent dans les localités marécageuses et principalement la flouve des marais.

J. K. Mitchell, Mühry, W. A. Hammond voient dans les spores qui abondent dans les localités marécageuses la cause du paludisme.

J. Lemaire, Massy, Cunningham, Corre admettent également comme probable l'existence d'un microorganisme pathogène du paludisme.

De 1866 à 1880 on annonce, à plusieurs reprises, que le parasite du paludisme a été découvert.

Salisbury décrit en 1866, comme agent du paludisme, de petites cellules végétales (palmelles) qu'il dit avoir trouvées constamment dans l'urine et dans la sueur des fébricitants de l'Ohio et du Mississipi.

En 1869, Balestra signale une algue trouvée dans les Marais Pontins comme étant la cause des accidents palustres.

Lanzi et Terrigi en 1876 arrivent à conclure que le paludisme est dû à une bactérie brunâtre et ils expliquent la mélanémie par la présence de ces bactéries dans les tissus.

En 1879, Klebs et Tommasi Crudeli décrivent un *Bacillus malariae*

*scientif.*, 1883. — G. STERNBERG, The malarial germ of Laveran (*The med. Record*, New-York, 1886). — GOLGI, *Archivio per le sc. med.*, vol. X, 1886. — W. OSLER, Communiqué à la Soc. méd. de Philadelphie (*The British med. Journ.*, 1887, p. 556). — B. JAMES, *The med. Record*, 1888. — COUNCILMAN, *Fortschr. der Med.*, 1888. — C. GOLGI, *Ibid.*, 1889. — PIETRO CANALIS, Sur les formes semi-lunaires de Laveran. Rome, 1889. — C. GOLGI, Congrès de Padoue, 1889. — P. CANALIS, Studi sulla infezione malarica. Torino, 1889. — GUALDI et ANTOLISEI, Inoculation du paludisme (*Riforma medica*, 1889). — F. PLEHN, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1890. — PIETRO CANALIS, *Fortschr. der Med.*, 1890. — ANTOLISEI et ANGELINI, *Riforma medica*, 1890. — C. GOLGI, *Arch. italiennes de biologie*, 1890. — DANILEWSKY, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890. — LAVERAN, Du paludisme et de son hématozoaire. Paris, 1891. — SAKHAROFF, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891. — DANILEWSKY, *Ibid.*, 1891. — B. GRASSI et R. FELETTI, *Centralbl. f. Bakter.*, 1891. — G. BEIN, *Charité Annalen*, 1891. — LAVERAN, *Soc. de biologie*, 12 nov. et 26 nov. 1892. — MANNABERG, *Die Malaria Parasiten*. Vienne, 1893. — GRASSI et FELETTI, Contrib. à l'étude des parasites malariques (*Acad. des sc. nat. de Catane*, t. V, 4<sup>e</sup> série). — GOLGI, Sur les fièvres estivo-automnales (*Gaz. méd. de Pavie*, 1893). — LAVERAN, Sur l'étiologie du paludisme (*Congrès d'hyg. de Budapest*, 1894, et *Revue scientif.*, 13 octobre 1894). — PATRICK MANSON, A Malaria Chart (*The British med. Journ.*, 1<sup>er</sup> déc. 1894). — E. DI MATTEI, Contrib. à l'étude de l'infection malarique expériment. chez l'homme et chez les animaux (*Archivio per le scienze mediche*. Torino, 1895). — H. ZIEMANN, Ueber Malaria und andere Blutparasiten. Iena, 1898. — R. RUGE, Einführung in das Studium der Malariakrankheiten. Iena, 1901. — F. SCHAUDINN, *Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamte*, 1902, Bd. XVIII u. XIX.



qui, pendant plusieurs années, a été considéré par bon nombre d'observateurs, principalement en Italie et en Allemagne, comme l'agent pathogène du paludisme.

Les recherches entreprises en Algérie, dès la fin de 1878, me conduisirent à des résultats bien différents de ceux auxquels étaient arrivés les précédents observateurs; en 1880, je décrivis un nouveau parasite appartenant à la classe des Protozoaires, qui me paraissait devoir être considéré comme étant l'agent du paludisme. Cet hématozoaire (*Hæmamaeba malarix*) a été retrouvé chez les malades atteints de paludisme dans tous les pays où règne l'endémie; il est l'agent pathogène des fièvres palustres, aucun doute ne subsiste à cet égard.

La question de savoir à quel état l'hématozoaire du paludisme existait dans le milieu extérieur et comment se faisait l'infection a nécessité de longues recherches.

Après avoir tenté vainement de déceler la présence de ce parasite dans l'air ou dans l'eau des localités palustres et de le cultiver dans les milieux les plus variés, je suis arrivé à la conviction qu'il se trouvait déjà, en dehors du corps humain, à l'état parasitaire et très probablement à l'état de parasite des moustiques. J'ai émis cette opinion dès 1884 dans mon *Traité des fièvres palustres* et j'y suis revenu à plusieurs reprises.

En 1892, Grassi et Feletti déclaraient que cette opinion était sans fondement (1) et en France elle ne trouvait pas meilleur accueil quand un jeune médecin de l'armée des Indes, R. Ross, entreprit de la vérifier.

Des recherches de R. Ross, complétées par celles de Grassi, Bignami et Bastianelli et de P. et Th. Manson, il résulte manifestement que *H. malarix* accomplit dans le corps de certains moustiques, les *Anopheles* (2), une partie de son évolution et que ce sont ces Culicides qui inoculent à l'homme le germe du paludisme (3).

(1) *Accad. di scienze naturali in Catania*, t. V, 4<sup>e</sup> série.

(2) Les Culicides, vulgairement connus sous le nom de *moustiques*, sont des Diptères de la famille des Némocères dont on connaît aujourd'hui un grand nombre de genres et d'espèces. Les genres *Culex* et *Anopheles* sont de beaucoup les plus importants et les plus répandus; il est facile de distinguer un *Culex* d'un *Anopheles* à l'état d'insectes ailés ou à l'état de larves. Chez les *Anopheles*, les palpes, dans les deux sexes, sont aussi longs à peu près que la trompe ou proboscide; chez les *Culex*, les palpes, aussi longs ou plus longs que le proboscide chez le mâle, sont très courts chez la femelle. Les larves d'*Anopheles* se tiennent horizontalement à la surface de l'eau quand elles viennent respirer, tandis que les larves de *Culex*, qui ont un long siphon respiratoire, se placent la tête en bas, presque verticalement par rapport à la surface de l'eau.

(3) R. Ross, *Brit. med. Journal*, 18 décembre 1897 et 26 février 1898; *Indian med. Gaz.*, avril et mai 1898; Rapport sur la culture du *Proteosoma* dans le moustique gris. Calcutta, 1898. — MANSON, *Brit. med. Journal*, 14, 21, 28 mars 1896, 18 juin et 24 septembre 1898. — GRASSI, BIGNAMI et BASTIANELLI, *R. Accad. dei Lincei*, 22 déc. 1898, 5 février et 7 mai 1899. — BASTIANELLI et BIGNAMI, *Annali d'Igiene speriment.*, 1899. — GRASSI, *Studi di uno zoologo sulla malaria*, 2<sup>e</sup> édit. Rome, 1901. — SCHUFFNER, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1902.

Il y a lieu par conséquent d'étudier l'évolution de *H. malarie* : 1° chez l'homme ; 2° chez le moustique.

**e. Description de *H. malarie* ; son évolution dans le sang de l'homme.** — *H. malarie* se présente, dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, sous des formes assez variées que l'on peut ramener aux types suivants : 1° corps sphériques ; 2° corps en croissant ; 3° corps segmentés ou en rosace ; 4° flagelles.

**1° Corps sphériques.** — Ces corps représentent la forme la plus commune des éléments parasitaires ; ils sont souvent animés de mouvements amiboïdes. Constitués par une substance hyaline, incolore, très transparente, ces éléments ont des dimensions variables ; les plus petits ont à peine 1  $\mu$  de diamètre, les plus gros ont un diamètre un peu supérieur à celui des hématies.

Les contours sont indiqués par une ligne très fine. Les plus petits de ces éléments ne renferment qu'un ou deux grains de pigment ou même n'en renferment pas du tout ; ils se présentent alors sous l'aspect de petites taches claires sur les hématies. A mesure que ces éléments grossissent, le nombre des grains de pigment augmente ; ces grains forment une couronne assez régulière, ou bien ils sont disposés d'une façon irrégulière et souvent ils sont animés d'un mouvement très vif.

Les corps sphériques sont tantôt libres (*g, h, l, m*), tantôt accolés aux hématies (*b, c, d, e*) ; sur une même hématie on trouve parfois deux, trois ou quatre de ces corps (*f*, fig. 1).

Ces éléments ont souvent des formes très irrégulières par suite des mouvements amiboïdes dont ils sont doués, mais la forme sphérique est la forme ordinaire.

Les grandes formes sont évidemment des stades plus avancés des petites, mais dans certaines fièvres, notamment dans les fièvres des régions tropicales, on ne trouve dans le sang que de petites formes.

Les éléments parasitaires sont tantôt endoglobulaires, tantôt accolés aux hématies aux dépens desquelles ils se nourrissent. Le pigment qui se trouve le plus souvent dans ces hématozoaires paraît être un résidu de la digestion des hématies.

Les hématies envahies par les parasites pâlisent de plus en plus, elles augmentent de volume et finissent par disparaître ; les hématies qui contiennent de gros parasites sont souvent granuleuses, les granulations deviennent très apparentes après coloration par les procédés qui seront indiqués plus loin.

Dans les préparations de sang convenablement fixées et colorées, on constate que les corps sphériques ont un noyau vacuolaire avec un karyosome qui est le plus souvent accolé à la face interne de la paroi du parasite. Dans les petites formes, le karyosome est souvent divisé en deux ; il ne paraît pas douteux que la multiplication peut se faire par division directe ou bipartition.



Les karyosomes des grandes formes se colorent un peu plus difficilement que ceux des petites.

2° **Corps en croissant.** — Ces éléments généralement incurvés, comme leur nom l'indique, sont cylindriques, plus ou moins effilés à leurs extrémités : ils mesurent 8 à 9  $\mu$  de long, sur 2 à 3  $\mu$  de large à la partie moyenne. Les contours sont marqués dans le sang frais par une seule ligne, mais il est facile de constater un double contour sur les préparations qui ont subi l'action de l'acide osmique ou de

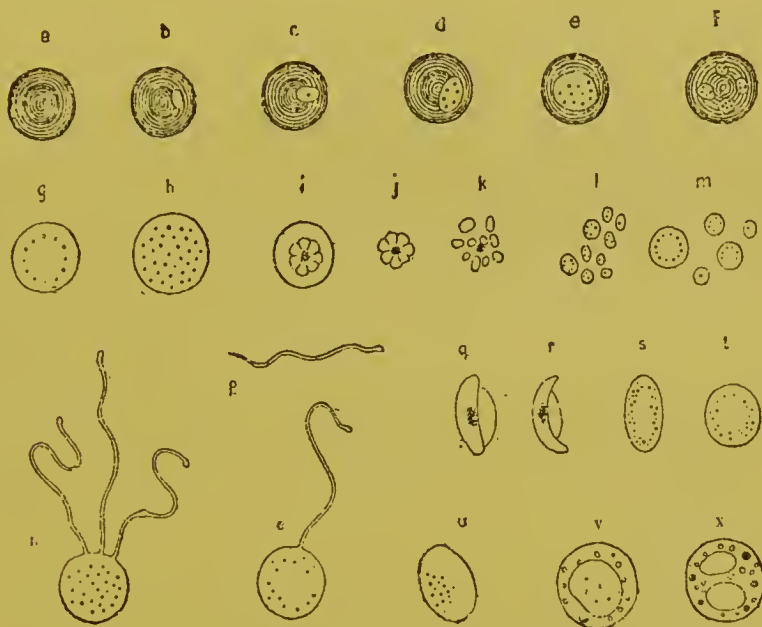


Fig. 1.

a, Hématie normale. — b, Hématie avec un corps sphérique de très petit volume, non pigmenté. — c, d, e, Hématies avec des corps sphériques pigmentés, petits et moyens. — f, Hématie avec quatre petits corps sphériques. — g, h, Corps sphériques libres ayant atteint leur développement complet. — i, Corps segmenté dans une hématie. — j, Corps segmenté libre. — k, Les segments s'arrondissent et deviennent libres. — l, m, Petits corps sphériques libres. — n, Corps sphérique avec trois flagelles. — o, Corps sphérique avec un flagelle. — p, Flagelle libre. — q, r, Corps en croissant. — s, Corps ovalaire. — t, Corps sphérique dérivé d'un corps en croissant. — u, Corps sphérique après le départ des flagelles. — v, x, Leucocytes mélanifères.

réactifs colorants, d'où l'on peut conclure à l'existence d'une membrane d'enveloppe.

Vers la partie moyenne de chaque croissant, se montre une tache noirâtre formée par des grains de pigment plus ou moins agglomérés, quelquefois disposés en ovale.

Une ligne très fine, qui réunit fréquemment les extrémités du croissant, est considérée par la plupart des observateurs comme un reste de l'hématie dans laquelle s'est développé le parasite (q, r, fig. 1).

A côté des croissants bien formés, on trouve souvent des croissants en voie de formation et l'on constate une série de formes intermé-

diaires entre les hématies renfermant de petits corps sphériques et les croissants arrivés à leur développement complet.

Les corps sphériques qui donnent naissance aux croissants se confondent, à leur première phase de développement, avec les plus petits des corps amiboïdes.

Le parasite, en grandissant dans l'hématie, se moule sur la circonférence de celle-ci, si bien que le bord extérieur d'un corps en croissant décrit souvent une courbe superposable au contour d'une hématie ; le même fait s'observe pour les hématozoaires des oiseaux, qui se développent dans les hématies entre la paroi externe de l'hématie et le noyau, sans produire d'abord aucune déformation de l'hématie.

Lorsqu'on examine à plusieurs reprises les mêmes corps en croissant dans le sang frais, on constate souvent que ces éléments se transforment au bout de quinze à vingt minutes en corps ovalaires d'abord, puis en corps sphériques (*s*, *t*, fig. 1).

Dans des préparations de sang bien fixées et colorées, on peut voir un noyau vers la partie moyenne de chaque croissant, au milieu de la couronne formée par les grains pigmentés ; avec un peu d'habitude et sur des préparations bien réussies, on distingue à l'aspect des karyosomes les formes mâles des formes femelles ; le karyosome des formes mâles est moins ramassé, moins régulier que celui des formes femelles.

Les croissants se rencontrent plus particulièrement chez les cachectiques et dans les fièvres graves d'automne ; en Algérie, c'est pendant les mois d'octobre, novembre et décembre qu'on a le plus souvent l'occasion d'observer ces éléments dans le sang des malades atteints de paludisme. Les croissants sont fréquents dans les fièvres graves des régions tropicales et en particulier chez les malades atteints d'accès pernicieux.

Ces éléments paraissent être des formes enkystées des corps sphériques, formes plus résistantes que ces derniers, notamment à l'action de la quinine.

**3° Corps segmentés ou en rosace.** — Les bords d'un corps sphérique libre ou adhérent à une hématie présentent des dentelures légères, peu profondes : c'est le premier degré de la segmentation ; en même temps les grains de pigment qui étaient disséminés dans cet élément se réunissent au centre en un seul amas (*i*, *j*, fig. 1). Bientôt les dentelures deviennent plus profondes, la segmentation s'achève, le corps sphérique est divisé d'une façon régulière en une série de segments, ce qui lui donne l'aspect qui a été désigné sous le nom de *corps en rosace* ou *en marguerite*. Les segments s'arrondissent et se séparent les uns des autres, si bien que le corps segmenté se décompose, en fin de compte, en une série de petits corps sphériques qui deviennent libres (*k*, *l*). Les corps segmentés s'observent surtout à la première période des accès de fièvre.



Sur les préparations de sang colorées, on se rend bien compte du mode de formation des corps en rosace. Le karyosome d'un corps sphérique se divise en 2, puis en 4, 8, 16 et quelquefois 32 karyosomes; le protoplasme se divise en dernier lieu et les éléments de nouvelle formation se séparent.

Les corps en rosace représentent le principal mode de reproduction de *II. malarix* dans le sang des malades atteints de fièvre palustre; ils correspondent aux formes de reproduction endogène ou asexuée des Coccidies.

4° **Flagelles.** — Lorsqu'on examine une préparation de sang frais dans laquelle se trouvent des corps sphériques (corps amiboïdes ou corps sphériques dérivés des corps en croissant), il arrive assez souvent qu'on distingue sur les bords de ces éléments des filaments mobiles ou flagelles qui s'agitent avec une grande vivacité et qui impriment aux hématies voisines des mouvements très variés; les hématies sont déprimées, pliées, refoulées et toujours elles reprennent leur forme dès que les flagelles s'en éloignent. Ces mouvements sont comparables à ceux d'anguillules qui, fixées par leur extrémité caudale, tenteraient de se dégager.

Les flagelles sont si fins, si transparents, que, malgré leur longueur, très grande pour des microbes (trois ou quatre fois le diamètre des hématies), il est presque impossible de les voir quand ils sont au repos.

Les flagelles sortent des corps sphériques; on assiste quelquefois à cette excapsulation.

Le nombre des flagelles qui adhèrent à un même corps sphérique est variable; quelquefois on ne distingue qu'un de ces éléments (o, fig. 1); d'autres fois on en distingue deux, trois ou quatre (n, fig. 1); les mouvements de chaque flagelle sont indépendants. Les flagelles se pelotonnent parfois de telle sorte qu'il est difficile de les compter.

L'extrémité libre des flagelles présente souvent un petit renflement piriforme, visible seulement lorsque cette extrémité très mobile se trouve exactement au point. Outre ces renflements terminaux, on constate quelquefois de petits renflements qui semblent se déplacer le long des flagelles; à un moment donné les flagelles se détachent des corps sphériques et circulent au milieu des hématies; les flagelles devenus libres sont difficiles à suivre; au lieu de se mouvoir sur place comme lorsqu'ils adhéraient aux corps sphériques, ils se déplacent rapidement dans le champ du microscope.

Après que les flagelles se sont détachés, les corps pigmentés auxquels ils adhéraient se déforment et restent immobiles, les grains de pigment s'accumulent sur un ou plusieurs points.

Sur des préparations de sang bien colorées, on constate que les flagelles se composent de deux parties : une partie centrale qui se colore comme la chromatine des autres formes parasitaires et une

partie périphérique formée d'une couche mince de protoplasme; la chromatine est parfois ramassée, plus souvent étirée de manière à occuper une grande partie de la longueur du flagelle.

La nature et le rôle des flagelles ont été l'objet de nombreuses discussions : beaucoup d'observateurs prétendaient qu'il s'agissait de formes d'involution; il est démontré aujourd'hui que ces éléments représentent un stade de l'évolution des parasites, comme je l'ai toujours soutenu, et un stade des plus important.

Simond a montré que le stade à flagelles existe chez les Coccidies et il a émis l'opinion que les flagelles sont des éléments mâles destinés à féconder des éléments femelles (1).

Cette opinion a été pleinement confirmée par les recherches de Schaudinn et Siedlecki (2), et de Mac Callum (3).

Mac Callum, en examinant le sang frais d'un corbeau infecté de *Hæmamoeba Danilewskyi*, parasite très voisin de *H. malarix*, a réussi à observer le phénomène de la fécondation. Les flagelles devenus libres se dirigent vers les corps sphériques qui représentent les formes femelles et s'agitent autour; un flagelle pénètre dans chaque sphère et, après une courte période d'agitation, devient immobile. Au bout de 15 à 20 minutes, l'élément fécondé montre un prolongement conique qui se transforme en vermicule faiblement pigmenté.

Mac Callum dit avoir observé également le phénomène de la fécondation de l'hématozoaire du paludisme (4).

La figure 2 montre, sous le numéro 1, une forme femelle de *H. malarix* dans laquelle pénètre un flagelle.

Les flagelles ou éléments mâles sont souvent désignés sous le nom de *microgamètes* et les formes femelles sous celui de *macrogamètes*.

La fécondation des éléments femelles par les éléments mâles (flagelles) a lieu dans le tube digestif de Culicides qui ont sucé le sang palustre. Tous les Culicides ne sont pas aptes à servir au développement de *H. malarix*; jusqu'ici on n'a réussi à observer ce développement que chez les *Anopheles*; toutes les tentatives faites pour infecter des *Culex* ont échoué.

**f. Évolution de *H. malarix* dans le corps des *Anopheles*.** — On a pu étudier, jour par jour, l'évolution de *H. malarix* dans les *Anopheles* en faisant piquer un malade atteint de fièvre palustre par un certain nombre de ces Culicides et en les sacrifiant à des intervalles variés.

(1) P. L. SIMOND, *Soc. de biologie*, 1<sup>er</sup> mai 1897, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, juillet 1897, et *Arch. de méd. navale*, juillet 1897.

(2) SCHAUDINN et SIEDECKI, *Verh. d. deutsch. zool. Gesellschaft*, 1897. — SIEDECKI, *Soc. de biol.*, 14 mai 1893, et *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898.

(3) MAC CALLUM, *Centralbl. f. Bakter.*, 30 oct. 1897, et *Journ. of experim. med.*, 1898, t. III, n° 1.

(4) MAC CALLUM, *The Lancet*, 13 nov. 1897.



Supposons qu'on ait fait piquer par des *Anopheles* un malade ayant des corps en croissant assez nombreux dans le sang. Aussitôt après que le sang a pénétré dans l'estomac du moustique, les corps en croissant prennent la forme sphérique et les éléments mâles donnent des flagelles qui vont féconder les éléments femelles (1, fig. 2); douze à vingt-quatre heures après que l'*Anopheles* s'est nourri de sang palustre, on trouve dans l'estomac des éléments fécondés ou *zygotes* qui ont l'aspect de vermicules de 14 à 18  $\mu$  de long.

Les zygotes, qui sont animés de mouvements lents, émigrent entre les cellules épithéliales de l'estomac où on les trouve, au bout de

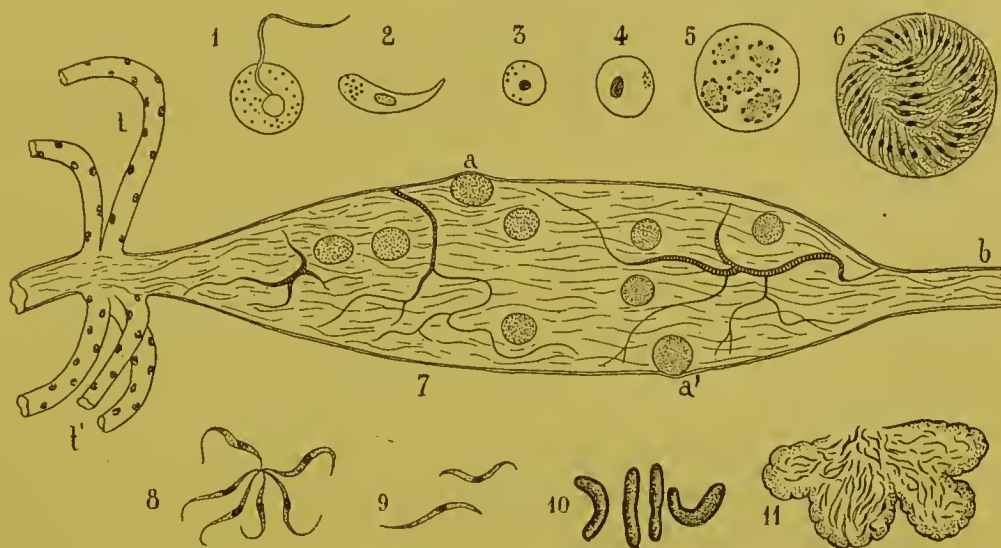


Fig. 2.

1, Flagelle au moment de sa pénétration dans un corps sphérique femelle de *H. malariae*. — 2, Élément fécondé ou zygote. — 3, 4, Blastomeres isolés, à leurs premières phases de développement. — 5, 6, Blastomeres en division, formation des sporozoïtes. — 7, Estomac de moustique avec des blastomeres (*a*, *a'*); *b*, partie inférieure de l'œsophage; *l*, *l'*, tubes de Malpighi. — 8, Groupe de sporozoïtes. — 9, Sporozoïtes libres. — 10, Black spores. — 11, Quelques acini des glandes venim-salivaires remplis de sporozoïtes vus à un faible grossissement. (Figure empruntée à *Prophylaxie du paludisme*, par A. LAVERAN, in *Encyclop. de Léauté*).

40 heures, sous forme de corps sphériques ou *blastomeres*. Dans les zygotes et dans les blastomeres les plus jeunes, il existe encore quelques granulations du pigment palustre. Les blastomeres augmentent assez rapidement de volume; au septième jour de l'infection des *Anopheles*, leur diamètre peut atteindre 70  $\mu$ ; ils forment alors saillie à la surface externe de la paroi stomacale (7, *a*, *a'*). À l'intérieur des blastomeres se forment des éléments fusiformes en grand nombre qui sont des *sporozoïtes*. Vers le huitième jour, les blastomeres se rompent dans la cavité générale de l'*Anopheles* infecté, les *sporozoïtes* deviennent libres (8, 9, fig. 2), ils émigrent dans les glandes salivaires (11) et ils sont prêts alors à être inoculés avec la goutte de sécrétion de

ces glandes que les Culicides inoculent chaque fois qu'ils piquent.

R. Ross a décrit sous le nom de *black spores* des éléments brunâtres irréguliers (10, fig. 2) qui paraissent être des formes d'involution des sporozoïtes.

L'évolution de *H. malarix* s'accomplit dans les *Anopheles* en sept jours si la température est de 30°; elle est plus lente entre 20° et 25° et ne se fait pas au-dessous de 18° à 20°.

**g. Les *Anopheles* sont les agents de propagation du paludisme.** — Les *Anopheles* qui se sont infectés en suçant du sang palustre et dont les glandes venimo-salivaires contiennent des sporozoïtes, sont aptes à transmettre le paludisme à des individus sains. Grassi, Bignami et Bastianelli, Schuffner de Déli ont réussi à transmettre ainsi le paludisme au moyen d'*Anopheles* infectés. L'expérience suivante est particulièrement probante, attendu que les *Anopheles* infectés ont été transportés dans un pays non palustre.

P. Manson s'est fait envoyer d'Italie des *Anopheles* qui avaient sucé le sang d'un sujet atteint de fièvre tierce; à l'arrivée à Londres, bon nombre de ces moustiques étaient encore vivants. Th. Manson, qui n'avait jamais eu la fièvre palustre, se fit piquer, à plusieurs reprises, par ces *Anopheles* et il contracta une fièvre tierce bien caractérisée; en même temps que des accès typiques se produisaient, on constatait l'apparition des hématozoaires dans le sang du malade. Les accidents cédèrent facilement à la quinine (1). L'année suivante il y eut une rechute légère.

Une vaste enquête sur les *Anopheles* et le paludisme entreprise dans la plupart des pays a montré que, dans toutes les localités palustres, on trouvait des *Anopheles*. A la vérité, ces Culicides se rencontrent dans des localités salubres, mais on s'explique facilement qu'il en soit ainsi : les *Anopheles* ne sont pas dangereux par eux-mêmes, ils ne le deviennent que s'ils se sont infectés en suçant le sang de malades atteints de paludisme; si les palustres font défaut ou s'ils sont traités rapidement par la quinine, les moustiques ne s'infectent pas et ne donnent pas la fièvre; là où les malades atteints de paludisme sont nombreux et ne se soignent pas ou se soignent mal, les *Anopheles* s'infectent au contraire facilement et propagent la fièvre.

L'enquête dont nous parlons a révélé que, dans les pays chauds et palustres, il existe fréquemment des hématozoaires du paludisme dans le sang des enfants indigènes.

Près de Batavia, R. Koch a trouvé des hématozoaires du paludisme chez 41 p. 100 des enfants au-dessous d'un an (2); Stephens et Christophers, sur la Côte d'Or et aux Indes, ont constaté

(1) G. MANSON, *Brit. med. Journal*, 29 septembre 1900.

(2) R. KOCH, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1900.



également cette grande fréquence des hématozoaires chez les enfants indigènes (1).

L'infection est d'autant plus commune que les enfants sont plus jeunes; la rate est hypertrophiée et il existe souvent de la fièvre (2).

On ne peut plus contester aujourd'hui que les *Anopheles* propagent le paludisme; on peut seulement se demander si c'est là le seul mode de propagation de la maladie. Dans l'état actuel de nos connaissances, l'opinion que les *Anopheles* sont toujours les agents de transmission du paludisme est la plus vraisemblable.

Les espèces d'*Anopheles* les plus communes en Europe sont : *A. maculipennis* et *A. bifurcatus*; il faut citer ensuite *A. superpictus* et *A. pseudopictus*. *A. maculipennis* a été trouvé dans toutes les régions palustres de l'Europe; il abonde notamment en Italie, en Corse et en Grèce; on le reconnaît facilement à l'existence de quatre taches noirâtres, visibles à l'œil nu, dans la partie médiane de chaque aile; *A. superpictus* et *A. pseudopictus* ont aussi des ailes tachetées, mais les taches sont situées, dans ces deux espèces, sur le bord antérieur des ailes; les ailes de *A. bifurcatus* ne sont pas tachetées.

Les espèces d'*Anopheles* trouvées dans les autres parties du monde sont nombreuses, principalement dans les régions les plus insalubres de l'Asie et de l'Afrique.

**h. Existe-t-il plusieurs espèces d'hématozoaires du paludisme ?** — Beaucoup d'observateurs admettent l'existence de plusieurs espèces d'hématozoaires du paludisme : parasites des fièvres tropicales ou estivo-automnales, parasites de la tierce et de la quarte.

J'ai toujours soutenu, pour ma part, la doctrine de l'unité du paludisme en m'appuyant surtout sur la clinique.

Assurément la gravité des formes varie beaucoup suivant les pays, la répartition des types est différente, mais partout, sur les rives du Danube et sur les côtes de la Hollande, comme en Algérie, au Mexique ou aux Indes, les fièvres palustres, les fièvres à quinquina, forment une entité morbide parfaitement caractérisée.

Dans tous les pays palustres on retrouve aussi l'hématozoaire sous ses différentes formes.

Les fièvres palustres changent souvent de type chez un même malade; s'il existait plusieurs parasites du paludisme, il faudrait donc admettre que ces parasites coexistent sur tous les points du globe où règne le paludisme et que, le plus souvent, ils donnent naissance à des infections mixtes.

(1) STEPHENS et CHRISTOPHERS, *Royal Society, Further Rep. to the mal. Comm.* Londres, 1900.

(2) DOCHMANN, C. GERHARDT, MARIOTTI et CIAROCCHI, GUALDI et ANTOLISEI ont montré que le paludisme était inoculable d'homme à homme, mais dans des conditions très différentes de celles de l'infection naturelle.

Il est incontestable que l'hématozoaire du paludisme présente des différences morphologiques en rapport avec les climats et les types fébriles. Dans les pays tropicaux, par exemple, les petites formes parasitaires se rencontrent avec une grande fréquence dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, mais quand ces malades rentrent en Europe et qu'ils ont des rechutes, on trouve le plus souvent, dans leur sang, de grandes formes amiboïdes. On ne peut donc pas dire qu'il existe un hématozoaire des fièvres tropicales (1). Les infections à petites formes et les infections à grandes formes relèvent évidemment du même agent pathogène; les différences dans les dimensions du parasite peuvent s'expliquer par l'évolution plus rapide de l'hématozoaire dans les pays chauds. Il s'agit de simples *variétés* d'un seul et même parasite.

Lewkowicz (2), A. Plehn (3), Ewing (4), Van Campenhout et Dryepondt (5), Van Gorkom (6) ont cité, dans ces dernières années, beaucoup de faits favorables à la doctrine de l'unité.

Si l'évolution des parasites des fièvres tropicales, de la tierce et de la quarte était différente chez les *Anopheles*, ce serait un bon argument en faveur de la pluralité des espèces, mais jusqu'ici rien de décisif n'a été signalé dans cette voie.

**i. Hématozoaires analogues à *H. malariae* trouvés chez différentes espèces animales; classification des hématozoaires endoglobulaires.** — Lorsque j'ai décrit pour la première fois l'hématozoaire du paludisme en 1880, on ne connaissait encore aucun parasite analogue; aussi mes premiers travaux furent-ils accueillis avec beaucoup de scepticisme. Aujourd'hui l'hématozoaire du paludisme n'est plus isolé, on connaît un grand nombre d'hématozoaires endoglobulaires dont plusieurs sont pathogènes.

J'ai classé les hématozoaires endoglobulaires ou *Hæmocytozoa* en trois genres, comme il suit (7):

1° Gen. *Hæmamœba*. — L'hématozoaire du paludisme est le type des parasites de ce groupe qui peuvent être définis comme il suit: hématozoaires endoglobulaires, en général pigmentés, présentant une forme de reproduction asexuée (reproduction endogène) et une forme de reproduction sexuée (exogène), avec des flagelles constituant les éléments mâles. *H. malariae* et *H. relicta* accomplissent

(1) A. LAVERAN, *Arch. de parasitologie*, 1898, I, n° 1, p. 44.

(2) LEWKOWICZ, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1900, nos 9 et 10.

(3) A. PLEHN, *Die malaria der Afrikanischen Negerbevölkerung...* Iena, 1902. Analyse in *Janus*, 15 août 1902.

(4) EWING, *The Journ. of experim. Medicine*, 25 mars 1901.

(5) Rapport sur les travaux du laboratoire de Leopoldville en 1899-1900. Bruxelles, 1901.

(6) VAN GORKOM, Sur l'unité du parasite de la malaria (*Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indië*, 1902).

(7) A. LAVERAN, Volume jubilaire de la Soc. de biologie, 1899, et *Soc. de biologie*, 20 juillet 1901.

une phase de leur évolution chez les Culicides qui servent à leur propagation.

2° Gen. *Piroplasma*. — *P. bigeminum*, agent pathogène de la fièvre du Texas, est le type des parasites de ce groupe. Par leur morphologie qui est simple, et par leur mode de reproduction (par bipartition en général), les hématozoaires de ce genre diffèrent notablement des *Hæmamæba*; ils ne sont pas pigmentés.

3° Gen. *Hæmogregarina*. — Ce groupe ne comprend que des hématozoaires appartenant à des animaux à sang froid : grenouille, tortue de marais, lézards, ophidiens, poissons. Les hémogrégarines arrivées à leur développement complet se présentent sous l'aspect de vermicules repliés dans les hématies ou libres dans le plasma. L'existence de formes sexuées n'a pas encore été démontrée.

*Hæmamæba Danilewskyi* et *H. relictæ* ont une grande analogie avec *H. malariæ* et l'étude de ces parasites a été d'un grand secours, comme je le prévoyais en 1896 (1), pour élucider les points encore obscurs dans l'histoire de l'hématozoaire du paludisme. C'est en étudiant les transformations de *H. relictæ* dans le corps des *Culex* que R. Ross a réussi à suivre les différentes phases de l'évolution de ce parasite, phases presque identiques à celles de l'évolution de *H. malariæ* chez les *Anopheles*. C'est en étudiant le sang d'un corbeau infecté d'hémamibes que Mac Callum a réussi à observer la pénétration d'un flagelle dans un corps sphérique et l'apparition d'un élément nouveau à la suite de cette fécondation.

On trouve également chez le singe et chez un écureuil de l'Annam une hémamibe voisine de *H. malariæ*.

Toutes les tentatives faites pour transmettre le paludisme à des animaux ont donné des résultats négatifs, alors même qu'on expérimentait, comme l'a fait Koch, sur des Anthropoïdes. Il paraît démontré que le paludisme est une maladie particulière à l'homme.

**j. Examen du sang. Procédés de conservation et de coloration des hématozoaires.** — L'examen du sang doit être fait pendant les accès de fièvre et autant que possible au début des accès. Dans l'intervalle des accès il arrive souvent que les hématozoaires disparaissent du sang périphérique, surtout si les malades sont soumis à la médication quinine; les corps en croissant résistent plus longtemps que les autres éléments à cette médication.

L'étude du sang frais et pur est particulièrement intéressante; on prépare des lames porte-objet et des lamelles couvre-objet bien propres, on pique avec une épingle flambée le doigt du malade dont on se propose d'examiner le sang, on recueille une goutte de sang

(1) 1<sup>re</sup> édition de cet ouvrage, t. III, p. 71.



sur une lame porte-objet, on la recouvre avec une lamelle et, si la goutte de sang est un peu grosse, on a soin de presser légèrement sur la lamelle et d'absorber sur les bords le sang en excès, de façon à obtenir une préparation de sang très mince; lorsque les hématies se mettent en piles, les hématozoaires sont difficiles à voir; il faut obtenir des préparations dans lesquelles les hématies se mettent à plat.

Pour les observations ordinaires, il est inutile de border à la paraffine; le sang qui se coagule sur les bords des préparations, au contact de l'air, forme une occlusion suffisante.

La préparation est examinée avec un grossissement de 300 à 400 diamètres. Je me sers ordinairement de l'oculaire 1 et des objectifs à sec n° 7 ou 8 de Verick. C'est seulement dans ces préparations de sang frais qu'on peut observer les éléments parasitaires sous leurs formes les plus caractéristiques : corps sphériques présentant des mouvements amiboïdes, flagelles animés de mouvements très vifs et très variés, adhérents à des corps sphériques ou libres.

Certains détails de structure des hématozoaires ne se voient que sur des préparations de sang colorées par des procédés particuliers.

Le sang est étalé en couche très mince à la surface d'une lame porte-objet et séché rapidement, on fixe alors dans l'alcool absolu (10 minutes) ou par l'alcool-éther.

Le sang ainsi fixé peut être conservé pendant longtemps et expédié au loin, ce qui est un grand avantage.

Quand on veut faire un examen rapide du sang pour constater simplement la présence des hématozoaires, on peut employer, comme colorant, une solution aqueuse concentrée de bleu de méthylène ou bien la thionine phéniquée, mais ces réactifs ne colorent pas les karyosomes des hématozoaires.

Le procédé de Romanowsky a été souvent employé : le sang desséché et flambé sur des lamelles couvre-objet est mis à l'étuve sèche, à la température de 105° à 110°, pendant une heure environ. Les lamelles sont ensuite plongées dans un mélange colorant composé de : solution aqueuse saturée de bleu de méthylène, deux volumes; solution aqueuse d'éosine à 1 p. 100, cinq volumes. Ce mélange doit être préparé fraîchement; on y laisse les lamelles pendant une heure au moins.

Le procédé suivant (1) m'a donné des résultats beaucoup meilleurs que le procédé de Romanowsky primitif ou modifié par différents observateurs.

Les réactifs suivants doivent être préparés à l'avance.

1° Bleu de méthylène à l'oxyde d'argent ou *bleu Borrel*. Dans une fiole de

(1) A. LAVERAN, *Soc. de biologie*, 9 juin 1900.

150 centimètres cubes environ on met quelques cristaux d'azotate d'argent et 50 à 60 centimètres cubes d'eau distillée ; quand les cristaux sont dissous, on remplit la fiole avec une solution de soude et on agite ; il se forme un précipité noir d'oxyde d'argent qui est lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée. On verse alors sur l'oxyde d'argent une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène *préparée avec du bleu de méthylène médicinal de Höchst* ; on laisse en contact pendant trois semaines au moins, en agitant à plusieurs reprises.

2° Solution aqueuse d'éosine à 1 p. 1000 (éosine soluble dans l'eau de Höchst).

3° Solution de tannin à 5 p. 100.

Il est bon de mettre dans les fioles qui contiennent les solutions d'éosine et de tannin de petits morceaux de camphre, afin d'empêcher la production des moisissures.

Pour colorer une préparation de sang on procède comme il suit :

On prépare, *au moment de s'en servir*, le mélange colorant d'après la formule suivante :

Solution d'éosine à 1 p. 1000.....	4 centimètres cubes.
Eau distillée.....	6 —
Bleu Borrel.....	1 —

On se sert pour préparer ce mélange d'une petite éprouvette graduée ; les solutions d'éosine et de bleu de méthylène sont filtrées *séparément* au moment où l'on fait le mélange ; on agite avec une baguette de verre et l'on verse le liquide colorant dans une boîte de Petri (1). On plonge les lames porte-objet dans le mélange colorant en ayant soin de placer la surface recouverte de sang de manière qu'elle baigne dans la partie supérieure du liquide sans que le précipité qui se forme toujours plus ou moins rapidement vienne s'accumuler à sa surface ; une petite cale de verre qui soutient une des extrémités des lames suffit à cet effet.

Si le sang a été recueilli récemment, la coloration est suffisante au bout de 5 à 10 minutes. La préparation est lavée à grande eau, puis soumise à l'action de la solution de tannin pendant une minute environ ; on lave de nouveau à l'eau distillée et on sèche.

Les hématies doivent être colorées en rose et les noyaux des leucocytes en violet foncé. Le protoplasme des hématozoaires se colore en bleu pâle, la chromatine en violet ou en rouge violacé.

La solution de bleu Borrel doit être renouvelée lorsqu'elle donne rapidement un abondant précipité après son mélange à la solution d'éosine.

On peut substituer l'Azur II de Grubler au bleu à l'oxyde d'argent.

On prépare, *au moment de s'en servir*, le mélange colorant qui suit :

Solution aqueuse d'éosine à 1 p. 1000.....	2 centimètres cubes.
Eau distillée.....	8 —
Solution aqueuse d'Azur II à 1 p. 100.....	1 —

(1) Ou mieux dans une petite boîte pour colorations que construit Leune.

On mélange et on plonge dans le bain la préparation de sang desséché et fixé.

Au bout de 10 minutes on lave à l'eau et l'on verse sur la lame quelques gouttes d'une solution de tannin à 5 p. 100 qu'on laisse agir deux à trois minutes; après quoi on lave de nouveau et on sèche (1).

On trouve dans le commerce une solution dite *de Giemsa* (2) qui est d'un emploi commode pour la coloration des hématozoaires et qui donne de bons résultats, moins bons cependant que la méthode décrite plus haut (bleu de méthylène à l'oxyde d'argent, éosine, tannin). On ajoute à 12 centimètres cubes d'eau distillée 1 centimètre cube environ de cette solution; en 10 à 15 minutes on obtient une bonne coloration; on traite ou non par la solution de tannin à 5 p. 100.

Les préparations colorées par un de ces procédés se décolorent assez rapidement quand on les monte dans le baume; il vaut mieux les conserver à sec.

Pour l'étude des flagelles à l'état frais, on obtient de meilleurs résultats en mélangeant le sang à de l'eau physiologique (parties égales) qu'en faisant l'observation dans le sang pur; la sortie des flagelles est plus rapide et leurs mouvements persistent plus longtemps.

La coloration des flagelles est plus difficile que celle des autres éléments; on l'obtient à l'aide du procédé exposé plus haut (bleu à l'oxyde d'argent, éosine, tannin), à condition de prolonger le séjour dans le bain colorant pendant 15 à 20 minutes et, plus sûrement encore, en mettant à l'étuve à paraffine pendant 10 à 15 minutes le bain dans lequel la préparation est plongée (3).

**Incubation.** — Quelques auteurs ont admis que l'incubation pouvait être très courte; on a cité l'exemple de voyageurs atteints d'accidents pernicioeux pendant qu'ils traversaient une localité marécageuse. Pour que ces faits fussent probants, il faudrait démontrer que ces voyageurs n'étaient pas sous l'influence du paludisme depuis quelque temps déjà et que les accidents observés étaient dus au paludisme, non à d'autres causes, au coup de chaleur par exemple. Jusqu'ici cette démonstration n'a pas été faite. Je crois, pour ma part, qu'il existe une période d'incubation de six à huit jours au minimum.

« J'ai vu, dit Maillot, un grand nombre de militaires ne tomber malades que dix ou douze jours après avoir quitté les postes voisins des marécages (4). »

J'ai observé le fait suivant : un régiment arrivant de France

(1) A. LAVERAN, *Soc. de biol.*, 7 mars 1903.

(2) GIEMSA, *Centralbl. f. Bakter.*, I Abteil., Originalc, 1904, t. XXXVII, p. 308.

(3) A. LAVERAN, *Soc. de biol.*, 15 février 1902.

(4) MAILLOT, *op. cit.*, p. 263.



débarque à Bône en été et se rend par étapes à Constantine, en traversant des localités insalubres; pendant la route aucun cas de paludisme ne se produit; c'est seulement plusieurs jours après l'arrivée à Constantine, dans une caserne très salubre, que des accidents de paludisme se déclarent chez un grand nombre d'hommes; certains ne sont frappés qu'un mois ou plus après l'arrivée, d'autres sont atteints sept à huit jours après avoir traversé les localités malarieuses.

Sorel et A. Billet ont rapporté des faits semblables (1).

Lorsqu'on injecte dans le sang d'un homme indemne de paludisme du sang palustre renfermant des hématozoaires, la fièvre apparaît chez l'individu inoculé au bout de huit à dix jours, ce qui concorde bien avec les données de l'observation.

Chez les expérimentateurs qui ont contracté le paludisme après s'être soumis aux piqûres d'*Anopheles* infectés, la période d'incubation a été de 12 à 14 jours.

La période d'incubation peut être fort longue; elle mérite plutôt alors le nom de *période de latence*; il n'est pas très rare de rencontrer des personnes qui n'ont jamais eu la fièvre en Algérie, et qui, quelque temps après leur rentrée en France, présentent des accès bien caractérisés (2).

Dutroulau, après avoir cité plusieurs exemples d'incubation prolongée (3), ajoute: « Je pourrais multiplier beaucoup ces citations, qui toutes ont la même signification: une période de latence variable du miasme avant l'explosion de la fièvre. Jusqu'où peut s'étendre cette période? C'est ce qu'il est impossible jusqu'ici de déterminer. »

**FORMES CLINIQUES.** — Il est indispensable, pour mettre un peu d'ordre dans la description des formes cliniques du paludisme, d'adopter une division de ces formes; c'est pourquoi je m'occuperai successivement de la fièvre intermittente, de la continue palustre, des accidents pernicieux et de la cachexie palustre, en faisant remarquer que ces manifestations du paludisme peuvent se combiner entre elles de bien des manières, et que, entre les types bien caractérisés, rentrant exactement dans l'une de ces divisions, il existe des formes intermédiaires. Les accès prolongés et subintrants établissent une transition naturelle de l'intermittente à la continue palustre; de même, entre les fièvres intermittentes ou les continues simples et les accès pernicieux, on trouve des fièvres graves que l'on peut arbitrairement classer dans l'un ou l'autre groupe; il est difficile de dire à quel degré d'affaiblissement et d'anémie commence la cachexie;

(1) SOREL, *Arch. de méd. milit.*, 1884, t. III, p. 293. — A. BILLET, *Bull. méd. de l'Algérie*, 15 juin 1904.

(2) MAILLOT, *op. cit.*, p. 263.

(3) DUTROULAU, *op. cit.*, p. 233.

enfin la cachexie s'accompagne presque toujours de rechutes de fièvre intermittente; parfois même elle se complique d'accès pernicieux.

J'étudierai successivement : 1° les fièvres à forme intermittente régulière ou irrégulière; 2° les continues palustres; 3° les accès dits *pernicieux*; 4° les fièvres dites *larvées*; 5° la cachexie palustre.

1° **Fièvre intermittente.** — C'est de beaucoup la manifestation clinique la plus commune du paludisme qui, à cause de cela, est

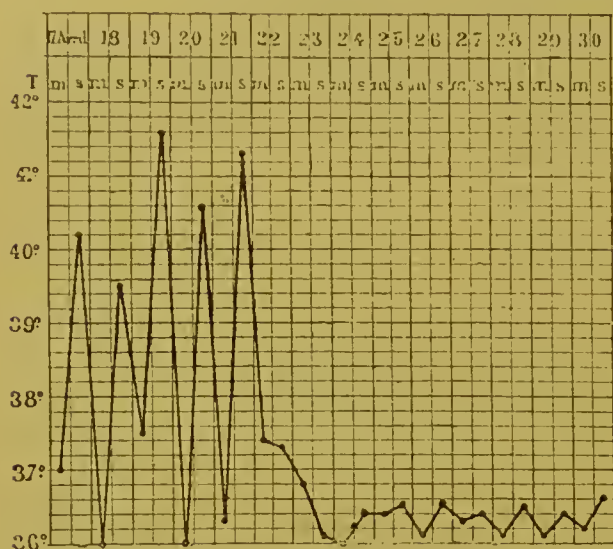


Fig. 3. — Fièvre intermittente quotidienne. A partir du 21 avril, le malade prend de la quinine.

souvent désigné sous le nom de *fièvre intermittente*. Cette synonymie, assez exacte dans nos pays tempérés, devient tout à fait inexacte quand on étudie le paludisme dans les pays chauds; les continues palustres sont très fréquentes dans ces pays et le médecin qui ne connaîtrait du paludisme que la fièvre intermittente serait exposé à commettre des erreurs très préjudiciables à ses malades.

Presque toujours la fièvre intermittente se rapporte à l'un des types suivants :

*Type quotidien*, caractérisé par des accès qui reviennent tous les jours (fig. 3).

*Type tierce*, caractérisé par des accès qui reviennent tous les deux jours (fig. 4; la fièvre, d'abord quotidienne, a rechuté avec le type tierce).

*Type quarte*, caractérisé par des accès revenant tous les trois jours (fig. 5).

La quotidienne est la plus commune des intermittentes dans les pays chauds; dans les pays tempérés, la tierce et la quarte s'observent au contraire avec une fréquence égale, sinon plus grande. Maillot, à Bône, sur 2338 cas, a noté 1582 quotidiennes, 730 tierces et 26 quartes. Griesinger, à Tubingue, sur 414 cas, 268 tierces, 122 quotidiennes, 3 quartes et 21 irrégulières.

On a décrit un grand nombre d'autres types : double quotidienne (deux accès par jour), double tierce, double quarte, tierce doublée, quintane, sextane, etc. Ce sont là des types rares ou même dont l'existence est discutable. Les longues intermittences s'expliquent presque toujours par ce fait qu'on a fait prendre au malade une dose de quinine qui a supprimé quelques accès.

Les accès reviennent à la même heure ou bien chaque accès avance ou retarde sur l'heure de l'accès précédent; les accès sont dits alors *anticipants* ou *retardants*.

Les différents types se transforment souvent l'un dans l'autre; tel

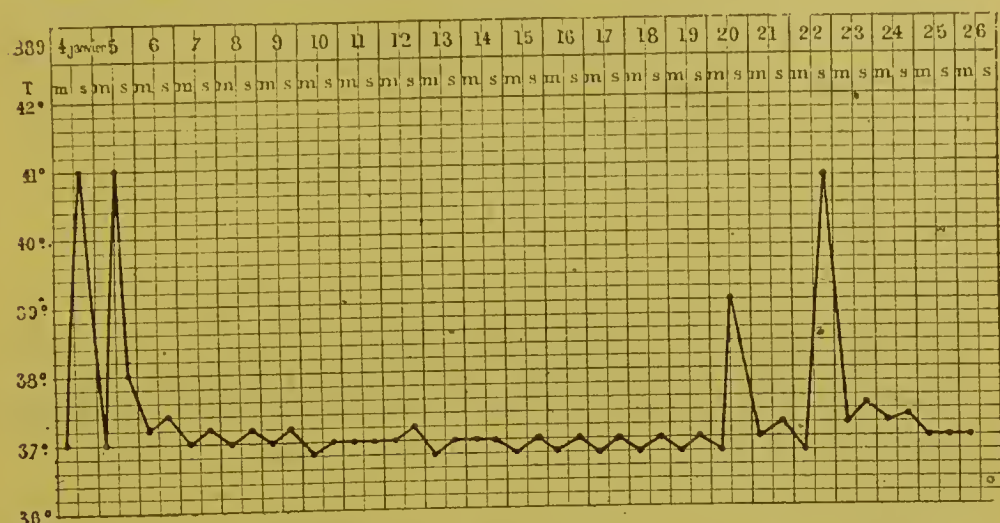


Fig. 4. — Fièvre quotidienne coupée une première fois par la quinine, rechute avec le type tierce. La fièvre est coupée de nouveau par la quinine.

malade qui a eu d'abord des accès quotidiens présente, lors d'une rechute, des accès du type tierce ou du type quarte; aussi est-il très difficile d'admettre avec quelques observateurs l'existence de parasites différents pour les différents types fébriles.

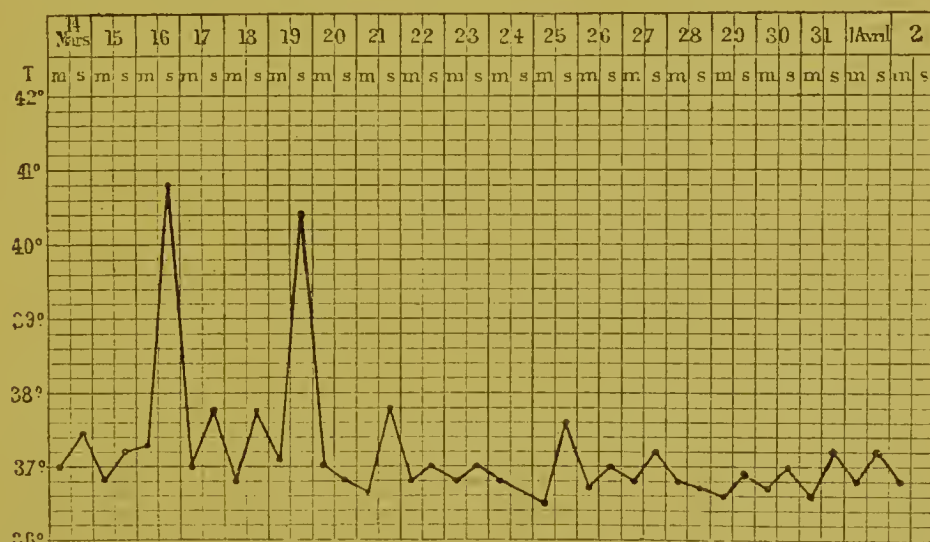


Fig. 5. — Fièvre quarte. A partir du 20 mars, le malade prend de la quinine.

Il résulte des recherches de Maillot que, dans les deux tiers des cas, les fièvres intermittentes, quel que soit leur type, ont leurs accès de minuit à midi; le maximum de fréquence des accès, pour les



quotidiennes et pour les tierces, est à 10 heures du matin, le minimum de 9 heures du soir à minuit (1).

Cette loi, qui a été confirmée par tous les auteurs qui ont entrepris de la contrôler, notamment par Finot et Durand (de Lunel), est très intéressante au point de vue clinique, car, dans la plupart des fièvres non palustres et notamment dans la fièvre hectique, les paroxysmes fébriles ont lieu le soir.

La description des fièvres intermittentes se réduit presque à celle de l'accès qui est le même, quel que soit le type fébrile.

L'accès régulier est caractérisé par les trois stades : de *frisson*, de *chaleur* et de *sueurs*.

L'étude de la marche de la température dans les accès de fièvre a été très bien faite par Gavarret, Michael, Wunderlich et Lorain. Gavarret a montré, dès 1839, que l'ascension thermique commence un peu avant l'apparition du frisson et qu'elle continue pendant toute la durée de celui-ci, bien que les malades éprouvent une sensation de froid très pénible (2).

Le stade de frisson peut manquer, et alors il arrive assez souvent que les malades n'ont pas conscience de leur état fébrile. D'autres fois le stade de frisson dure longtemps et constitue la période la plus pénible de l'accès de fièvre : les membres et le tronc sont secoués par le frisson, les dents claquent, la peau présente le phénomène de la chair de poule ; les extrémités sont parfois refroidies en réalité, mais la température des parties centrales (rectum, aisselle) est toujours fébrile et souvent, en plein frisson, on note déjà 40° dans l'aisselle.

Le tracé reproduit dans la figure 6, d'après Lorain, donne les températures du rectum, de la bouche, de l'aisselle et de la main pendant un accès de fièvre intermittente. On voit par ce tracé que la température de l'aisselle subit des variations analogues à celles de la température du rectum, à quelques dixièmes de degré au-dessous. Les tracés thermométriques que nous donnons ont été établis avec les températures axillaires.

Dans les cas où le refroidissement des parties périphériques est très marqué, on s'explique facilement la sensation de froid éprouvée par les malades, malgré l'ascension de la température centrale, mais il s'en faut de beaucoup que les choses se passent toujours ainsi.

Comme Griesinger et Lorain l'ont fait observer, il arrive souvent que le refroidissement des parties périphériques est nul pendant le frisson, ou même que la température de ces parties s'élève progressivement en même temps que celle des parties centrales, bien que les malades éprouvent une sensation de froid très pénible.

(1) MAILLOT, *op. cit.*, p. 11.

(2) GAVARRET, *Journ. l'Expérience*, 1839. — MICHAEL, *Arch. f. physiol. Heilk.*, 1856. — WUNDERLICH, *De la température dans les maladies*, trad. fr., 1872. — LORAIN, *Études de méd. clin.*, t. II, p. 5.

A la sensation de froid succède une sensation de chaleur intense, les malades accusent une soif ardente, une céphalalgie très forte; parfois un peu de délire se produit pendant ce stade, même dans les accès de moyenne intensité, qui ne méritent pas de figurer parmi les accès pernicioeux.

Le fastigium thermométrique s'observe d'ordinaire vers le milieu du stade de chaleur; la température atteint le plus souvent ou

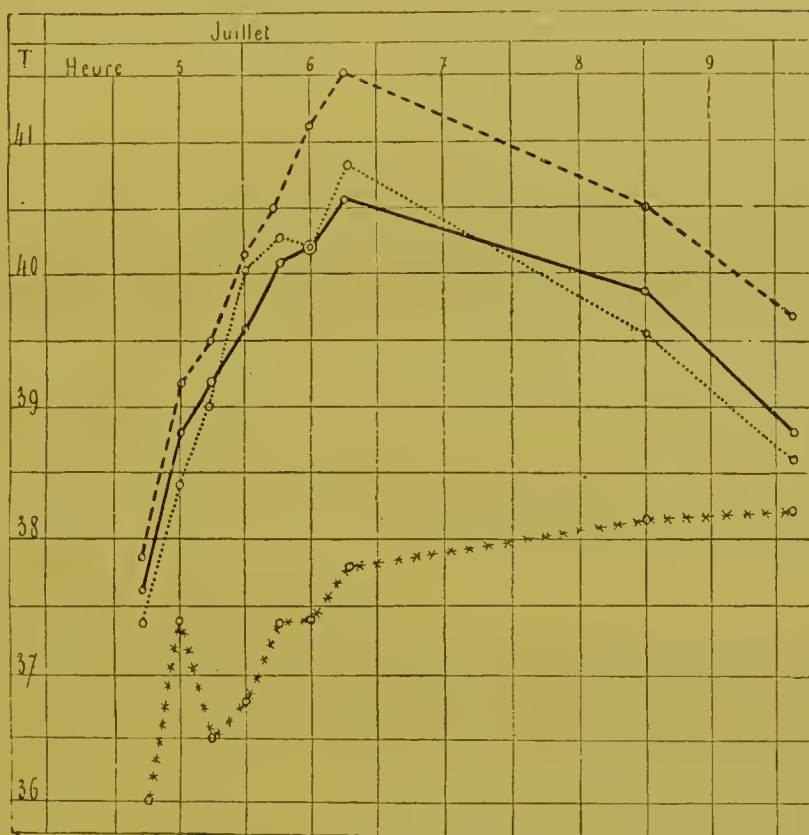


Fig. 6. — Un accès de fièvre intermittente. Tracés des températures du rectum, de la bouche, de l'aisselle et de la main.

dépasse 40°, le thermomètre monte parfois dans l'aisselle à 41° et 42°. Hirtz a noté, dans un cas, le chiffre tout à fait exceptionnel de 44°.

Le pouls, petit et tremblé pendant le frisson, devient plus ample dans le stade de chaleur, encore plus ample dans le stade de sueurs.

La défervescence se produit plus ou moins rapidement suivant l'intensité de l'accès et, en général, elle s'accompagne de sueurs; le malade éprouve une sensation de bien-être. Dans certains cas la peau devient seulement moite; dans d'autres, les sueurs sont si abondantes

qu'il faut changer à plusieurs reprises le linge des malades. A la fin du stade de sueurs, la température s'abaisse souvent au-dessous de la normale, à  $36^{\circ}$ , voire même à  $35^{\circ}$ ;

en même temps le pouls se ralentit, il ne bat plus chez quelques malades que cinquante fois à la minute.

Au point de vue de la durée on peut classer ainsi qu'il suit les accès de fièvre : accès courts (4 à 8 heures) ; accès moyens (8 à 12 heures), accès longs (plus de 12 heures).

Les tracés des figures 7 et 8 indiquent la marche de la température dans deux accès de fièvre, le premier léger et court (fig. 7), l'autre de durée moyenne (fig. 8). Pour établir ces tracés, la température a été prise d'heure en heure dans l'aisselle.

Les accès de longue durée présentent, comme les accès moyens qui sont de beaucoup les

plus communs, les trois stades de frisson, de chaleur et de sueurs, mais c'est surtout le stade de chaleur qui est prolongé. Ces longs

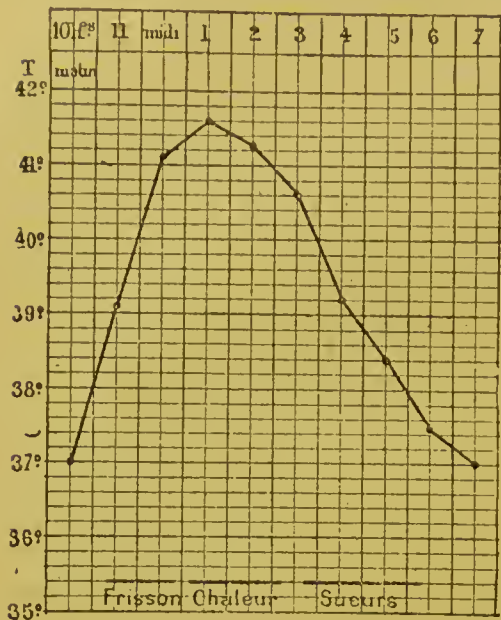


Fig. 7. — Fièvre intermittente, accès léger; durée : sept heures. La température a été prise d'heure en heure dans l'aisselle.

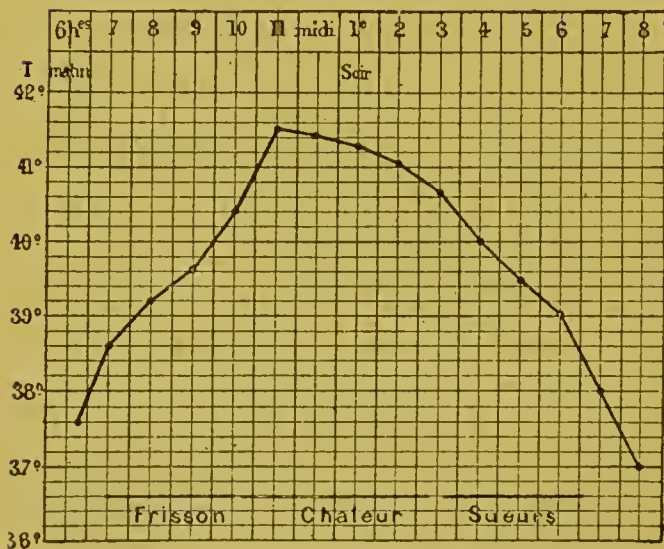


Fig. 8. — Fièvre intermittente; accès moyen, durée : douze heures. La température a été prise d'heure en heure dans l'aisselle.

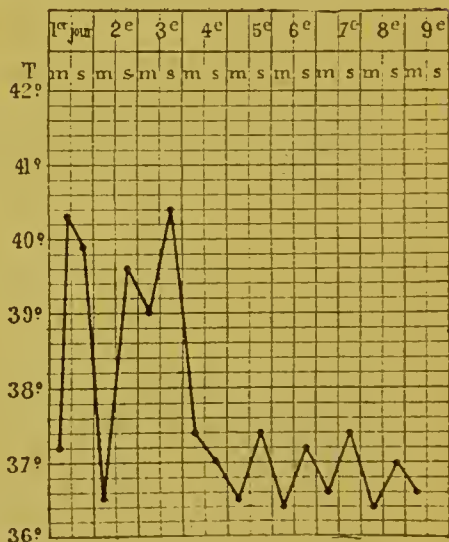


Fig. 9. — Fièvre intermittente quotidienne avec accès subinterruptions coupée par la quinine.

accès de fièvre expliquent le mode de production des accès *subinterruptions*, l'accès commençant avant la fin du précédent, la tempéra-



ture ne revient pas à la normale dans l'intervalle des accès (fig. 9).

Il est fréquent d'observer de l'*herpès* à la suite des accès de fièvre; l'*herpès* siège aux lèvres, aux joues, aux ailes du nez, aux oreilles, quelquefois sur les muqueuses.

Après l'*herpès*, l'éruption la plus commune est l'*urticaire* (1). L'*urticaire* se présente sous sa forme ordinaire; les poussées sont plus ou moins générales. Les palustres chez lesquels on voit survenir de l'*urticaire* au moment des accès sont souvent des malades qui, antérieurement au paludisme, avaient eu des éruptions semblables. Chez les enfants atteints de fièvre palustre on observe quelquefois un *érythème noueux* d'une forme spéciale sur lequel Obedénare, Boïcesco et Moncorvo ont appelé l'attention. Cet *érythème* apparaît d'ordinaire à la suite de plusieurs accès de fièvre; ses sièges d'élection sont : la région antérieure des jambes, les mains, les avant-bras; il se forme des nodosités dures, saillantes, douloureuses spontanément et à la pression, qui peuvent acquérir les dimensions d'une pièce de cinq francs. Ces nodosités sont d'un rouge vif pendant l'accès et on pourrait croire à la formation de petits abcès; la terminaison a toujours lieu par résolution. L'éruption se fait par poussées successives. Je n'ai jamais observé l'*érythème noueux* palustre chez l'adulte; c'est chez les enfants âgés de trois à huit ans qu'on rencontre le plus souvent cette complication.

La rate est toujours augmentée de volume; l'hypersplénie, peu marquée dans les fièvres de première invasion, devient de plus en plus manifeste à mesure que les rechutes se multiplient; la rate est souvent le siège de douleurs plus ou moins vives (point splénique).

L'examen du sang fait au début des accès révèle toujours l'existence des hématozoaires. J'ai décrit plus haut les différents aspects sous lesquels se présentent les parasites, je n'y reviendrai pas. On trouve également dans le sang, surtout à la fin des accès, des leucocytes mélanifères.

Le paludisme est une des maladies qui produisent le plus constamment et le plus rapidement l'anémie. Il suffit de quelques accès de fièvre pour qu'on voie la peau et les muqueuses se décolorer. La peau prend une teinte cireuse, comme à la suite des hémorragies graves, ou bien une teinte terreuse.

La simple inspection du sang obtenu par la piqûre du doigt montre, dans certains cas d'anémie grave, que le sang est profondément altéré; on dirait non du sang pur, mais du sang mélangé de sérosité.

La numération des hématies permet de suivre les progrès rapides de cet appauvrissement du sang. A la suite d'un seul accès, le chiffre

(1) L'*érythème scarlatiniforme* a été signalé dans un petit nombre de cas (Moscato, Morgagni, octobre-novembre, 1890. — A. Billet, Soc. méd. des hôp. de Paris, 11 avril 1902).

des hématies diminue dans la proportion de un cinquième ou d'un quart ; à la suite de plusieurs accès graves, ce chiffre peut tomber, de 4500000 par millimètre cube, à 1000000 et même au-dessous.

On observe assez souvent, au début des accès, une leucocytose légère qui porte sur les mononucléaires ; cette leucocytose n'a rien de caractéristique (1).

Les urines présentent les caractères des urines fébriles. L'urée augmente dès le début des accès et l'élimination de l'urée arrive à son maximum en même temps que la température à son acmé, la matière colorante augmente aussi de quantité ; quelquefois il se produit une albuminurie passagère.

Les recherches de Brousse, de Roque et de Lemoine tendent à montrer que la toxicité des urines augmente après les accès de fièvre palustre (2). Les faits cités par ces observateurs sont trop peu nombreux pour qu'on puisse en tirer une conclusion générale.

Dans les urines de tous les fébricitants on trouve une augmentation de la toxicité normale et des propriétés toxiques nouvelles, notamment la propriété convulsivante (Ch. Bouchard). Il n'est pas démontré que cette toxicité soit plus forte dans les fièvres palustres que dans les autres fièvres.

Les accès de fièvre s'accompagnent assez souvent de *vomissements* alimentaires ou bilieux, d'*épistaxis*, de *congestions viscérales* qui se produisent tantôt sur les poumons, tantôt sur les reins, tantôt sur l'intestin ; cette dernière localisation s'observe surtout chez les sujets qui ont eu antérieurement de la dysenterie.

La fièvre intermittente cède facilement à l'administration de quelques doses de quinine, mais une première atteinte est presque constamment suivie d'une deuxième, puis d'une troisième, en d'autres termes la rechute est la règle.

Dans la première enfance la fièvre intermittente se produit avec des caractères assez différents de ceux qu'elle a chez l'adulte (3).

Le frisson fait souvent défaut ; l'enfant pâlit, les extrémités se refroidissent, les traits sont tirés, l'enfant vomit et quelquefois il est pris de vomissements. Après un stade de froid, généralement très court, la peau devient chaude et l'on observe tous les symptômes de l'état fébrile chez l'enfant. Le stade de sueurs est en général très peu marqué.

(1) KELSCH, *Arch. de physiologie*, 1875-1876. — DIONISI, *Lo Sperimentale*, 15 sept. 1891. — VINCENT, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 891. — A. BILLET, De la formule hémoleucocytaire dans le paludisme (*Congrès de méd. de Paris*, 1900). — DIONISI, *Policlinico*, 1901 ; *Sez. med.*, fasc. 9. — R. POECH, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1903, t. XLII.

(2) BROUSSE, *Soc. de méd. et de chir. de Montpellier*, 14 mai 1890. — ROQUE et G. LEMOINE, *Revue de méd.*, 1890, p. 926. — MOSSÉ, *Congrès de méd. de Moscou*, 1897 ; *Méd. moderne*, 4 sept. 1897.

(3) GRIESINGER, *op. cit.*, p. 71. — J. SIMON, Conférences sur les malad. des enfants. — HOCHSINGER, De la malaria chez les enfants. Collège méd. de Vienne, 20 avril 1891. — E. PERIER, Note sur la fièvre intermittente chez les enfants. Paris, 1891.

**2° Continue palustre.** — Ce type, presque inconnu dans le nord et dans le centre de l'Europe, devient plus commun à mesure qu'on s'avance vers le midi; en Italie, en Corse, en Grèce on a assez fréquemment l'occasion de rencontrer des continues palustres pendant la saison chaude.

En Algérie, le nombre de ces fièvres est encore peu considérable relativement à celui des intermittentes, mais aux Indes le type continu devient prédominant (1).

Les principales causes de la continuité des fièvres palustres paraissent être : la chaleur extérieure, la réaction vive que produit, surtout chez les individus vigoureux, une première atteinte du paludisme, enfin l'intensité même de l'infection palustre.

La chaleur extérieure, lorsqu'elle atteint 40 ou 45° à l'ombre, ce qui n'est pas rare en Algérie pendant les mois de juin à octobre, exerce une action manifeste sur tous les fébricitants. L'individu sain se défend avec peine contre ces hautes températures, à plus forte raison la lutte est-elle difficile pour le fébricitant qui produit lui-même une quantité exagérée de calorique; la fièvre typhoïde est plus grave en Algérie pendant la saison chaude qu'en France; quand le siroco souffle, tous les tracés thermométriques s'en ressentent.

Annesley, Griesinger, L. Colin ont insisté avec raison sur ce fait que les continues palustres s'observent presque exclusivement comme fièvres de première invasion, chez des individus nouvellement arrivés dans les localités palustres et jusqu'alors indemnes.

La nature des foyers palustres a aussi son importance. Une même espèce animale ou végétale présente des caractères différents suivant le milieu dans lequel elle vit; on peut donc comprendre que l'hématozoaire du paludisme, bien qu'il soit le même dans toutes les contrées où règnent les fièvres, ait une virulence plus grande dans certains milieux, très favorables à son développement, que dans d'autres localités, qui lui conviennent moins bien.

Parmi les causes propres à favoriser la transformation d'une intermittente en continue, il faut citer encore : les fatigues, les excès alcooliques, l'exposition en plein soleil, l'absence de tout traitement. Les sujets jeunes, sanguins, vigoureux sont particulièrement atteints; on conçoit facilement que chez eux la réaction fébrile soit très vive; c'est probablement pour ce motif que la continue palustre est si souvent une fièvre de première invasion, les individus qui arrivent dans les pays chauds étant en général dans les conditions dont nous parlons.

La continue palustre débute d'ordinaire assez brusquement, mais sans frisson initial, au moins sans frisson violent.

La céphalalgie, généralement frontale, est très intense; quelques

(1) RAYNOLD MARTIN, MOREHEAD, *op. cit.* — CARDAMATIS, *Grèce médicale*, 1900, nos 8 et 9. — A. BILLET, *Revue de méd.*, 10 déc. 1902.



malades accusent en outre des douleurs lombaires comparables à celles qui marquent le début de la variole. La peau est sèche et brûlante ; le thermomètre atteint ou dépasse 40°.

La langue est blanche, saburrale ou rouge et sèche à la pointe, une soif ardente tourmente les malades, l'anorexie est complète. Il existe parfois de la diarrhée, plus souvent de la constipation, le ventre est souple. En déprimant la paroi abdominale au-dessous des fausses côtes gauches on provoque souvent de la douleur. Quelques malades accusent spontanément un point douloureux dans la région splénique ; cette douleur, qui s'exagère dans les inspirations profondes et dans les secousses de la toux, pourrait faire croire à l'existence d'un point pleurétique.

L'hypersplénie est constante, mais, comme il s'agit souvent de fièvre de première invasion, l'augmentation de volume de la rate n'est pas toujours très considérable.

Je n'ai jamais observé de taches rosées lenticulaires.

Les épistaxis sont fréquentes et quelquefois très abondantes, difficiles à arrêter.

La fièvre persistant, l'état général s'aggrave de plus en plus ; les symptômes nerveux ont la plus grande analogie avec ceux de la fièvre typhoïde ; la céphalalgie, aussi intense au moins que dans cette dernière maladie, s'accompagne souvent d'insomnie, de vertiges, de bourdonnements d'oreilles. Les malades sont prostrés, indifférents à ce qui les entoure, ou inquiets, anxieux et agités ; parfois même il existe un peu de délire pendant la nuit.

Chez quelques malades on trouve des signes de congestion pulmonaire ou de bronchite.

Dans d'autres cas, il se produit des vomissements bilieux, la peau et les sclérotiques prennent une teinte ictérique ; on décrit quelquefois, à côté de la continue palustre simple, une continue palustre bilieuse. Lorsque les symptômes bilieux n'ont pas une grande intensité, ils ne modifient pas suffisamment la marche de la maladie pour constituer une espèce distincte ; lorsqu'au contraire ces symptômes, par leur intensité et par leur persistance, prennent le caractère d'une complication, ils rentrent dans le cadre des accidents pernicioeux qui peuvent survenir dans le cours de la fièvre intermittente, comme dans celui de la continue palustre.

La durée de la continue palustre est très variable suivant que la fièvre est abandonnée à elle-même ou traitée énergiquement par la quinine. Abandonnée à elle-même, la fièvre peut s'aggraver jusqu'à entraîner la mort ; la défervescence se produit d'ordinaire du huitième au dixième jour ; il arrive souvent que la continue fait place alors à une intermittente. Il est rare que la continue palustre se prolonge au delà de quatre à cinq jours après qu'on a institué le traitement par la quinine, à condition, bien entendu, que la

quinine soit prescrite à dose suffisante (1<sup>gr</sup>,50 à 2 gr. par jour).

On peut voir par les tracés ci-joints (fig. 10, 11 et 12) que la continue palustre doit être rangée parmi les fièvres atypiques. La période d'ascension est difficile à observer; la brusquerie avec laquelle les accidents se produisent ne laisse d'ailleurs aucun doute sur la rapidité de l'ascension thermique.

A la période d'état on observe presque toujours des oscillations plus ou moins étendues; les températures du soir sont en général

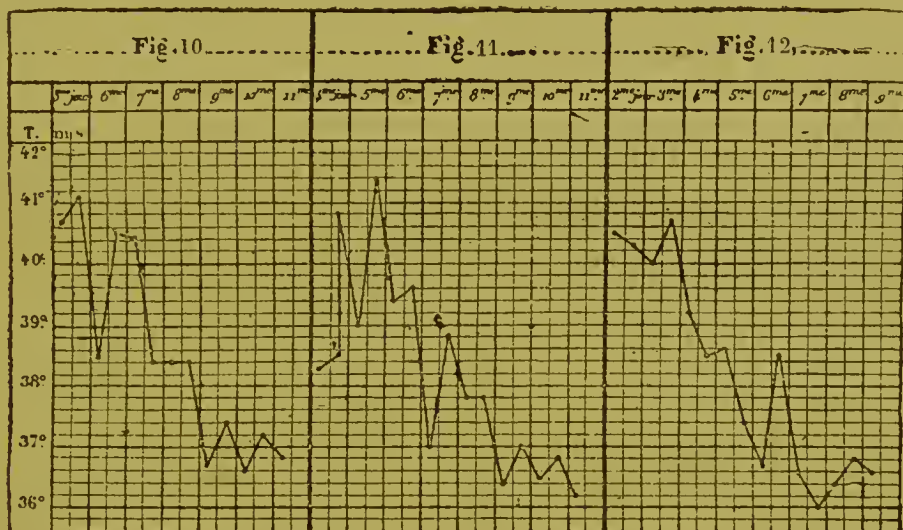


Fig. 10. — Fièvre continue palustre grave avec état typhoïde. Le tracé commence au cinquième jour de la maladie. Le sulfate de quinine est prescrit pendant quatre jours à la dose de 1<sup>gr</sup>,20, puis à la dose de 0<sup>gr</sup>,60. — Guérison.

Fig. 11. — Fièvre continue palustre. Le tracé commence au quatrième jour de la maladie. Traitement par le sulfate de quinine à la dose de 1<sup>gr</sup>,60 dans les vingt-quatre heures, puis de 0<sup>gr</sup>,80. — Guérison.

Fig. 12. — Fièvre continue palustre avec état typhoïde. Le tracé commence au deuxième jour de la maladie. Traitement par le sulfate de quinine à la dose de 1<sup>gr</sup>,80, puis de 0<sup>gr</sup>,80 dans les vingt-quatre heures. — Guérison.

plus élevées que celles du matin, mais les exceptions à cette règle sont assez nombreuses.

La défervescence est rapide, critique; elle se fait en vingt-quatre ou quarante-huit heures; la peau devient moite, la céphalalgie, le malaise se dissipent rapidement; il est rare d'observer des sueurs très abondantes.

La convalescence est rapide; les malades quoique anémiés et affaiblis demandent bientôt à manger et à se lever; mais si l'on n'insiste pas sur la médication quinique, on ne tarde pas à observer une rechute sous la forme d'accès intermittents.

Ce qui a été dit plus haut des altérations du sang dans les fièvres intermittentes s'applique aux continues palustres.

3<sup>o</sup> **Accès pernicieux.** — La classification la plus célèbre des fièvres dites *pernicieuses* est celle de Torti, qui divisait ces fièvres

en *solitariae* et *comitatae* ; la perniciose était dite *solitaire* quand sa gravité résultait de la continuité ou de l'acuité des symptômes ordinaires, *comitée* lorsque la gravité résultait de la prédominance d'un symptôme ou de l'adjonction de phénomènes anormaux.

Les comitées se divisaient en *colliquatives* : cholérique, dysentérique, atrabilaire ou hémorragique, cardialgique, diaphorétique, et en *coagulatives* : syncopale, algide, léthargique (1).

Torti avait figuré sur un arbre généalogique toutes les variétés cliniques du paludisme ; les *comitatae* et les *solitariae* forment des branches de cet arbre et ces branches se divisent en un grand nombre de rameaux dont chacun porte une perniciose différente.

Alibert décrit vingt espèces de fièvres perniciosus.

Maillot rejette les classifications de Torti et d'Alibert. « Ce cadre, dit-il en parlant de la classification d'Alibert, me paraît trop vaste, et comprendre des fièvres intermittentes dont la bénignité est évidente : telle l'exanthématique, telle la rhumatismale. Je pense qu'on ne doit ranger parmi les fièvres perniciosus que celles dont les accidents sont si graves que la mort est imminente et même presque certaine au troisième ou quatrième accès pernicieux, lorsqu'on ne les arrête pas dans leur marche. En partant de cette donnée, on ne tardera pas à connaître que les phénomènes qui constituent les fièvres intermittentes perniciosus ne peuvent être rapportés qu'à la lésion ou de l'appareil cérébro-spinal, ou des organes abdominaux, ou des viscères contenus dans la cavité thoracique. C'est sur cette triple base que doit être fondée la classification de ces maladies (2). »

Dutroulau partage les fièvres perniciosus en quatre grands groupes : comateuses, ataxiques, algides, bilieuses.

Je crois inutile d'insister davantage sur l'histoire des classifications des fièvres perniciosus.

Pour décrire les fièvres perniciosus, ou mieux les accidents ou accès pernicieux, car en somme il ne s'agit que de fièvres intermittentes ou continues compliquées et graves, on peut se contenter d'une énumération par ordre de fréquence.

Les accès pernicieux comme les continues palustres ne surviennent guère que pendant la saison endémo-épidémique ; en Italie, en Algérie, il est rare d'observer des accès pernicieux pendant les six premiers mois de l'année.

La fréquence de ces accidents relativement aux fièvres simples varie suivant les temps et les lieux, suivant aussi les observateurs qui emploient plus ou moins facilement l'adjectif *pernicieux*.

A Rome, la proportion des fièvres perniciosus relativement aux fièvres intermittentes était en 1864 de 1 sur 25 dans le corps français

(1) TORTI, *op. cit.*

(2) MAILLOT, *op. cit.*, p. 27.



d'occupation des États Romains, et de 1 sur 20 dans la population civile, traitée à l'hôpital du San Spirito (1).

En Algérie, cette proportion n'est même pas atteinte, si je m'en rapporte à mon observation personnelle : à Constantine, je n'ai guère rencontré qu'un accès pernicieux sur trente-cinq ou quarante cas de fièvres palustres.

Les accès pernicieux n'éclatent jamais d'emblée, chez des sujets jusque-là indemnes de toute atteinte du paludisme ; je n'ai observé pour ma part aucune exception à cette règle, j'ai toujours vu ces accidents se produire dans le cours d'une intermittente ou d'une continue palustre, parfois, il est vrai, avec une brusquerie qui déroutait toutes les prévisions.

Quelles sont les causes de la transformation d'un accès de fièvre intermittente simple ou d'une fièvre continue palustre en accès pernicieux ?

L'intensité du paludisme dans certains foyers et la chaleur ont un rôle important dans la pathogénie de ces accidents.

L'exposition prolongée en plein soleil est souvent une cause occasionnelle ou adjuvante.

Il faut citer ensuite les prédispositions individuelles et l'absence d'un traitement convenable. Les individus qui ont fait des excès alcooliques ou autres, ceux qui sont débilités par des maladies antérieures, par des privations ou de grandes fatigues, sont particulièrement éprouvés par les accès pernicieux. Tel de nos malades, atteint d'accès pernicieux en Algérie, était épuisé par la dysenterie au moment de l'invasion de la fièvre ; tel autre venait de faire une longue route, pendant laquelle il avait eu plusieurs accès de fièvre sans pouvoir se traiter ; tel autre avait contracté la fièvre dans un poste isolé, où il était resté plusieurs jours malade et sans soins ; dans d'autres cas on pouvait invoquer l'alcoolisme, qui transforme facilement des accès simples en accès délirants.

Il faut reconnaître, en outre, que certains malades ont une susceptibilité particulière pour ces accidents.

Des maladies antérieures permettent quelquefois de comprendre pourquoi l'accès pernicieux prend telle forme plutôt que telle autre. L'alcoolique est prédisposé à l'accès délirant, l'épileptique à l'accès convulsif, le gastralgique à l'accès gastralgique ; la théorie des points faibles trouve ici son application.

**a. Accès pernicieux avec état typhoïde, accès délirants. —**

Il arrive souvent, en Algérie, pendant la période endémo-épidémique, qu'un malade est apporté à l'hôpital dans l'état suivant : la peau est brûlante ; le thermomètre placé dans l'aisselle marque 40° à 41° ; le pouls est fort, augmenté de fréquence ; il existe de la stupeur,

(1) L. COLIN, *op. cit.*, p. 209.

parfois du subdélire; l'adynamie est profonde; la langue est sèche, tremblante, les dents et les lèvres sont fuligineuses; il existe tantôt de la constipation, tantôt de la diarrhée, et il n'est pas rare que les malades laissent aller sous eux les urines et les matières fécales; le ventre est souple; la matité splénique est augmentée, et la pression au-dessous des fausses côtes gauches est assez souvent douloureuse. En un mot le malade est plongé dans un état typhoïde identique à celui qu'on observe dans la fièvre typhoïde la plus franche et la plus grave.

Lorsqu'on peut se procurer des renseignements, on apprend en général que le malade vient d'une localité où règne le paludisme et qu'il a eu antérieurement quelques accès de fièvre intermittente.

Il est rare qu'un premier accès pernicieux avec état typhoïde entraîne la mort: en général la défervescence se fait au bout de vingt-quatre ou de trente-six heures; tous les accidents se dissipent, il ne reste que de la faiblesse et de l'anémie. Si la quinine a été administrée à forte dose, les accidents ne se reproduisent pas, du moins immédiatement, sinon de nouveaux accès surviennent; le malade, après une amélioration passagère, retombe dans l'état typhoïde et ne tarde pas à succomber.

Le délire peut se produire indépendamment de l'état typhoïde. Les choses se passent généralement de la façon suivante: un malade, qui a eu déjà plusieurs accès de fièvre, est pris d'un nouvel accès qui débute ou non par un frisson; le malade éprouve une céphalalgie très vive, la peau est brûlante, la température monte à 40° ou 41°; la face est animée, le malade se fait remarquer par son agitation et par sa loquacité, bientôt il prononce des paroles sans suite, en général le délire est bruyant; le malade cherche souvent à se lever, à s'échapper de la salle où il se trouve et, s'il est abandonné à lui-même, il peut se tuer en passant par une fenêtre. Spontanément ou sous l'influence de la quinine, ces accidents s'apaisent, mais, si on n'intervient pas énergiquement, ils ne tardent pas à se reproduire et le délire aboutit au coma et à la mort.

**b. Accès comateux, soporeux.** — Les accès pernicieux avec délire et état typhoïde se terminent souvent par le coma et la mort. Dans d'autres cas le coma survient rapidement, sans être précédé de délire ni d'aucun autre symptôme capable d'attirer l'attention; il arrive qu'un malade qui s'est couché bien portant est trouvé le matin dans un état comateux.

La peau est chaude, la température se rapproche de 40°; le pouls est accéléré, assez fort; le malade paraît dormir profondément; la face, congestionnée chez les sujets qui sont atteints de paludisme depuis peu, est très pâle chez ceux qui sont malades depuis quelque temps, surtout s'ils ont déjà présenté des accès graves: la peau prend alors un aspect cireux ou une teinte terreuse caractéristique.

Lorsqu'on interpelle le malade à haute voix, il ne répond pas et ne comprend pas ; on ne peut pas lui faire tirer la langue, et il n'avale pas ou avale à grand'peine les liquides qu'on introduit dans sa bouche.

Les membres sont dans la résolution ; quand on les soulève au-dessus du lit, ils retombent inertes. La sensibilité générale est nulle, ou du moins très obtuse ; quand on pique ou qu'on pince la peau d'un des membres, on ne provoque guère que des mouvements réflexes ; les pupilles sont en général dilatées, peu sensibles à la lumière.

Les évacuations (urines et matières fécales) sont souvent involontaires.

On a décrit un accès *apoplectique* ; il est, je crois, sans exemple qu'un individu sain jusque-là soit tombé brusquement dans le coma sous l'influence du paludisme, comme fait un individu atteint d'hémorragie cérébrale ; presque toujours les accès comateux sont précédés d'accès simples, et les accès qui doivent se terminer dans le coma commencent comme des accès simples, la température s'élève avec ou sans frisson initial, il existe de la céphalalgie, du malaise général, etc.

De ce qu'on trouve parfois, le matin, dans un état comateux des individus qui, la veille au soir, ne paraissaient pas malades, on ne peut pas en conclure que le coma est survenu brusquement, sans fièvre prémonitoire, les accès de fièvre étant souvent méconnus par les malades, surtout lorsqu'ils ne s'accompagnent pas de frisson initial.

Si l'expression d'*accès pernicieux apoplectiforme* mérite d'être conservée, c'est seulement pour désigner les cas dans lesquels le coma s'établit rapidement, mais on doit bien savoir qu'il n'y a là rien d'analogue à l'ictus apoplectique.

L'*accès soporeux* est une forme atténuée de l'accès comateux ; le malade paraît être sous l'influence de l'opium, il est plongé dans la stupeur et ne prête aucune attention à ce qui se fait autour de lui ; quand on l'interpelle à haute voix, il regarde d'un air étonné la personne qui lui parle, paraît comprendre les questions qu'on lui fait, mais y répond à peine et en manifestant de l'impaticnce contre ceux qui le dérangent. La fièvre est en général très vive.

Les accidents si graves qui constituent l'accès soporeux ou l'accès comateux se dissipent avec une rapidité merveilleuse : on a quitté un malade dans le coma et avec une fièvre ardente ; le lendemain on le retrouve sans fièvre, avec toute sa connaissance, ne se plaignant plus que de faiblesse ; c'est une résurrection ; il faut s'en réjouir, mais ne pas croire trop vite à une victoire définitive et ne pas se hâter de désarmer ; on ne perdra pas de vue que le malade est sous le coup de nouveaux accès qu'on ne peut pas toujours prévenir, même en faisant usage du traitement le plus rationnel.



On observe quelquefois aux Antilles des fièvres dont les accès consistent en un assoupissement subit, peu profond, facile à interrompre et de quelques heures seulement; tout à coup, au milieu d'une conversation, le malade ferme les yeux et semble s'isoler de tout ce qui l'entoure; au réveil il y a un peu de stupeur et des sueurs peu copieuses (1).

c. **Accès algide.** — L'accès algide est un des plus insidieux et des plus graves parmi les accès pernicioeux.

Le malade est tranquille dans son lit, il ne souffre pas, ne se plaint pas; la connaissance est complète, il y a seulement de la faiblesse et une lassitude très grande; les traits sont quelquefois un peu tirés, amaigris, les yeux enfoncés dans les orbites, les lèvres sont décolorées ou cyanosées; le front est couvert d'une sueur froide; mais la physionomie ne s'altère ainsi qu'à la dernière période; c'est en prenant la main pour tâter le pouls qu'on s'aperçoit du changement qui s'est produit dans l'état du malade.

La peau des extrémités, froide et recouverte d'une sueur visqueuse, donne à la main une sensation désagréable: il semble qu'on touche non la peau d'un homme, mais celle d'un batracien; le pouls est fréquent, filiforme, en dernier lieu il devient insensible à la radiale.

La température du tronc est en général peu élevée ou même normale.

La langue est froide, plate, humide.

L'examen de la poitrine ne révèle que l'accélération des bruits du cœur et des mouvements respiratoires; à la dernière période, les battements du cœur sont faibles et parfois ralentis, on ne perçoit que difficilement le choc du cœur.

Le ventre est en général rétracté, indolore, ou douloureux seulement dans la région splénique; la matité splénique est augmentée.

Torti croyait que l'accès algide était produit par une exagération du stade de froid; une observation plus attentive des faits a montré que l'algidité survenait, non pendant le frisson, mais pendant le stade de chaleur (Maillot).

d. **Accès diaphorétique.** — L'accès diaphorétique très insidieux, comme l'accès algide, présente cependant moins de gravité que lui.

Torti, qui fut atteint d'un accès pernicioeux diaphorétique, raconte qu'arrivé à la fin d'un accès il se réjouissait d'avoir échappé à la fièvre, quand l'abondance des sueurs vint lui montrer que le danger était plus grand que jamais.

C'est dans les mêmes circonstances, à la fin des accès de fièvre, que se produisent toujours les accidents pernicioeux diaphorétiques; l'accès suit son cours régulier, le stade de sueurs succède au stade de chaleur, l'accès paraît toucher à sa fin, mais les sueurs se produisent

(1) DUTROUILAU, *op. cit.*, p. 257.

avec plus d'abondance que de coutume et le malade, au lieu d'éprouver le bien-être qu'on éprouve d'ordinaire à la fin d'un accès, s'affaiblit de plus en plus; les extrémités sont froides, le pouls devient filiforme, et, si l'on n'intervient pas activement, la mort peut être la suite de ce collapsus algide.

**e. Accès cholérique.** — Les accidents cholériformes, caractérisés surtout par une diarrhée séreuse très abondante et par des vomissements, peuvent se produire pendant le stade de froid d'un accès de fièvre ou pendant le stade de chaleur. On observe souvent des crampes dans les mollets, mais jamais les selles ne prennent l'aspect des selles riziformes du choléra vrai. Si la diarrhée et les vomissements ne cèdent pas, soit spontanément, soit sous l'influence des médications mises en usage, le malade tombe dans l'état algide et meurt.

L'accès pernicieux cholérique, qui n'est pas fréquent en Algérie, est un des plus communs en Cochinchine (1).

**f. Accès bilieux. Fièvre bilieuse hémoglobinurique.** — Nous avons vu précédemment qu'il n'était pas rare d'observer, dans le cours d'une intermittente ou d'une continue palustre, de l'ictère et des vomissements bilieux; ces accidents, par leur persistance et leur intensité, impriment parfois à la maladie une physionomie particulière et un cachet de gravité qui leur méritent une place dans la liste des accès pernicieux.

La fièvre est en général vive, avec des rémissions plus ou moins marquées; les malades ont des nausées, puis des vomissements bilieux incoercibles; bientôt la peau et les sclérotiques prennent une teinte ictérique, qui devient de plus en plus foncée jusqu'au jour de la mort, si la maladie doit se terminer ainsi; les urines, très foncées en couleur, renferment une grande quantité de matière colorante biliaire; il existe d'ordinaire de la constipation.

L'adynamie augmente, les malades tombent progressivement dans l'état typhoïde et meurent dans le coma; à l'autopsie on constate les lésions caractéristiques du paludisme aigu.

Dans d'autres cas les accidents s'amendent tout à coup, la fièvre tombe, les vomissements cessent et le malade se rétablit rapidement.

La bilieuse grave hématurique, qui s'observe surtout à Madagascar, au Sénégal, à la Martinique et à la Guadeloupe, est en général considérée comme une variété des bilieuses palustres; il reste à expliquer pourquoi cette manifestation du paludisme, si commune dans certaines contrées, est très rare dans d'autres où cependant l'endémie palustre a une grande force (2).

(1) LINQUETTE, Une année en Cochinchine (*Rec. mém. de méd. milit.*, 1864). — DIDOT, Relation de la campagne de Cochinchine (*Ibid.*, 1865). — LIBERMANN, Des fièvres pernicieuses de la Cochinchine (*Ibid.*, 1867).

(2) PELLERIN, *Arch. de méd. nav.*, 1865 et 1876. — BARTHÉLEMY BENOÎT, *Ibid.*, 1865. — DUTROULAU, *op. cit.* — CORRE, *Arch. de méd. nav.*, 1878, et *Traité des fièvres bilieuses*. Paris, 1883.

Nielly résume ainsi qu'il suit l'histoire de la fièvre bilieuse hématurique :

« La fièvre bilieuse hématurique ne débute jamais d'emblée ; il y a le plus souvent impaludation antérieure plus ou moins accusée, et fréquemment on observe des prodromes qui sont constitués par des accès de fièvre saburraux ou bilieux, sans ictère, sans hématurie. La maladie confirmée revêt plusieurs formes, que l'on peut distinguer par le type de la fièvre, lequel peut être intermittent ou rémittent.

« En général le type intermittent indique une gravité moins grande et aussi une impaludation moins ancienne. La fièvre bilieuse, dans ces circonstances, a pris le nom d'*accès jaune*. Le type rémittent accompagne ordinairement la forme grave, celle qui a reçu le nom de *fièvre bilieuse hématurique*. La maladie commencent fréquemment par une période de fièvre inflammatoire avec ictère. Ce dernier symptôme est suivi des autres manifestations de l'état bilieux, puis la scène change pour faire place à des symptômes graves : les hémorragies, l'ataxie, l'adynamie.

« L'ictère est d'emblée, ce qui déjà différencie la fièvre bilieuse hématurique de la fièvre jaune. Les vomissements sont bilieux, ils ressemblent à de l'eau d'épinards, à une solution d'arséniate de cuivre ; ils tachent le linge en vert clair et, s'ils sont recueillis dans une cuvette, ils sont très transparents avec les nuances vert-émeraude, vert-olive. Les selles sont bilieuses dès le début, les urines sont colorées en brun noir, de nuances variées (1). »

On a beaucoup discuté pour savoir si ces urines noirâtres ou brunâtres renfermaient ou non du sang. Daullé, n'ayant pas réussi à retrouver les globules rouges du sang dans les urines, mit en doute que la coloration noirâtre fût due à la présence du sang (2). Cette opinion a été infirmée par les recherches de Dutroulau, de Pellarin, de Monestier et Deltail, de Corre et de Venturini.

Il est vrai que le plus souvent on ne peut pas constater au microscope l'existence des hématies dans l'urine ; mais les urines présentent d'autres caractères qui démontrent la présence du sang. Les urines, qui ont la couleur du vin de Malaga, tachent le linge en rouge sale et précipitent par l'acide azotique (albumine du sang), tandis que les urines colorées par la matière biliaire seulement tachent le linge en jaune et ne précipitent pas par l'acide azotique. L'examen spectroscopique des urines noires a été fait par Corre et Venturini. « L'examen, dit Corre, ne m'a laissé aucun doute : deux bandes de réduction très nettes ont été constatées entre les lignes D et E de Fraunhofer : l'une plus large dans le vert, presque dans la limite du vert et du jaune ; l'autre plus étroite dans le jaune, en se rapprochant de

(1) NIELLY, *Éléments de pathologie exotique*. Paris, 1881, p. 202.

(2) DAULLÉ, *Thèse de Paris*, 1857.



l'orangé. Ces deux bandes se rapportent bien à l'hémoglobine (1). »

La nature de la bilieuse hémoglobinurique a été l'objet de nombreuses discussions. Pour les uns, il s'agit d'une forme clinique relevant directement du paludisme; pour d'autres, la bilieuse hémoglobinurique n'est pas de nature palustre, elle est produite ou bien par la quinine ou bien par un microbe spécial (Yersin, Plehn, Sambon); d'autres enfin pensent qu'il s'agit d'une maladie dont l'étiologie est complexe, le paludisme préparant le terrain et des causes occasionnelles provoquant l'hémoglobinurie (2).

L'existence d'un microbe spécial à cette fièvre paraît peu probable après toutes les recherches infructueuses qui ont été faites pour le découvrir.

L'hémoglobinurie quinique existe (*Voy. Traitement, accidents produits par la quinine*), mais il n'est pas possible d'attribuer à la quinine toutes les bilieuses hémoglobinuriques. On possède de nombreuses observations de malades n'ayant pas pris de quinine depuis longtemps qui ont été atteints cependant de bilieuse hémoglobinurique.

Le paludisme constitue l'élément étiologique principal; *toujours* il figure dans les antécédents morbides des malades. On a objecté que l'examen du sang est souvent négatif au point de vue de la recherche de l'hématozoaire du paludisme. Il est vrai que, si l'examen du sang est fait pendant le cours et surtout à la fin de l'accès hémoglobinurique, on constate rarement la présence de *H. malariae*; mais, si cet examen est fait avant l'accès ou dès le début, il révèle d'ordinaire l'existence du parasite. Pendant l'accès hémoglobinurique, les hématies envahies par les parasites, moins résistantes que les autres, sont très probablement détruites les premières, d'où la disparition fréquente des hématozoaires.

Après le paludisme, il faut citer, parmi les causes des accès hémoglobinuriques, les refroidissements et la quinine qui, chez certains individus, provoque l'hémoglobinurie.

**g. Accès gastralgique, cardialgique.** — Forme rare, comparée aux précédentes. Le malade, qui toujours a eu précédemment une ou plusieurs atteintes de fièvre, éprouve à l'épigastre une sensation extrêmement douloureuse de brûlure, de déchirement ou de torsion; la

(1) CORRE, *Arch. de méd. nav.*, 1878.

(2) YERSIN, *Soc. de biol.*, 9 juin 1895. — L. W. SAMBON, *The Journ. of trop. Medicine*, 15 octobre 1898. — CLARAC, *Ann. d'hyg. et de méd. coloniales*, 1898. — MENSE et A. PLEHN, *Arch. f. Schiff's und Tropen Hygiene*, 1899 (Résultats d'une enquête faite par Mense). — R. KOCH, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1899. — A. LAVERAN, *Acad. de méd.*, 4 déc. 1900. — FIRKET, CLARAC, MARCHOUX, G. KARAMITZAS, *Congrès de méd. de Paris*, 1900 (sections de médecine coloniale et de pathologie interne). — DANIELS, *Royal Society, Reports to the malarial committee*, 5<sup>e</sup> série, 1901. — STEPHENS et CHRISTOPHERS, *Ibid.*, 1901. — VAN CAMPENHOUT et DRYEPONDT, *Travaux du laboratoire de Leopoldville en 1899-1900*. Bruxelles, 1901. — CARDAMATIS, *La fièvre bilieuse hémoglobinurique*. Paris, 1902. — A. PLEHN, *Soc. de méd. interne*, Berlin, 1903.

face exprime l'anxiété; le malade, replié sur lui-même, se répand en plaintes continuelles et se roule dans son lit, souvent il est pris de vomissements; au bout d'un temps variable, les douleurs se calment, et l'accès se termine en général par des sueurs abondantes.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur le pronostic de ces accidents. Maillot déclare qu'il n'a jamais vu l'accès gastralgique se terminer par la mort. Haspel et L. Colin rangent, au contraire, la pernicieuse gastralgique ou cardialgique parmi les plus redoutables des accès pernicioeux. La mort se produit dans l'algidité.

*h. Accès dyspnéique.* — L'accès dyspnéique est plus rare encore que le précédent; on n'en trouve qu'un très petit nombre d'observations dans les auteurs, quelques-uns ne le mentionnent même pas. Il est caractérisé par les symptômes suivants qui se produisent pendant un accès de fièvre : anxiété très vive, sensation de constriction très forte à la base de la poitrine; le malade, assis dans son lit, respire à grand-peine, il lui semble qu'il va étouffer.

L'examen des organes thoraciques ne révèle rien d'anormal, sauf l'accélération des battements du cœur.

*i. Accès convulsif.* — Forme très rare; les convulsions ont en général le caractère épileptiforme.

La *syncope*, suivie de mort, peut se produire chez des individus fortement anémiés par la fièvre palustre; j'ai observé une fois cet accident, qui ne mérite pas le nom de *fièvre pernicioeuse syncopale*, sous lequel il a été souvent décrit.

**4° Fièvres larvées.** — En dehors des types réguliers, on peut observer des fièvres intermittentes *irrégulières*, c'est-à-dire dont les accès se produisent à intervalles variables, et des fièvres *larvées*, c'est-à-dire des fièvres dans lesquelles les accès fébriles sont remplacés par l'apparition de différents symptômes anormaux sous lesquels se cache le paludisme.

La névralgie intermittente est la forme la plus commune de ces fièvres larvées. Les névralgies de la cinquième paire, surtout celles des branches sus et sous-orbitaires, sont les plus fréquentes; viennent ensuite celles du nerf occipital, des nerfs intercostaux et du sciatique.

La névralgie sus-orbitaire s'accompagne d'une injection plus ou moins forte de la conjonctive, de photophobie, de larmolement, et c'est probablement à cette névralgie qu'il faut attribuer les cas d'ophtalmie intermittente signalés par quelques auteurs.

Les personnes chez lesquelles le paludisme se manifeste par une névralgie intermittente sont souvent des personnes prédisposées par leurs antécédents aux douleurs névralgiques : le paludisme ne fait que réveiller ces douleurs en leur imprimant un caractère intermittent plus ou moins net.

Il ne suffit pas qu'une névralgie ait le caractère intermittent, ni

même qu'elle disparaisse après l'administration des sels de quinine pour qu'on soit autorisé à dire qu'il s'agit d'une fièvre larvée.

Des névralgies et même des névrites traumatiques peuvent donner lieu, en dehors de toute influence palustre, à des douleurs intermittentes qui cèdent à l'emploi de la quinine.

On a décrit également des fièvres larvées caractérisées par des hémorragies intermittentes.

Nous avons aujourd'hui dans l'examen du sang un moyen de diagnostic qui permettra de trancher la question de nature des fièvres larvées beaucoup mieux qu'on ne pouvait le faire autrefois.

5° **Cachexie palustre.** — La cachexie succède le plus souvent à une série de rechutes de fièvre intermittente; mais elle peut aussi s'établir rapidement, à la suite de quelques accès graves : c'est la *cachexie aiguë*, ou bien lentement, insidieusement, sans manifestations aiguës, c'est la *cachexie d'emblée*. Cette dernière forme s'observe principalement chez les indigènes des pays palustres.

Les principaux signes de la cachexie palustre sont : l'*anémie* et l'*hypersplénie*.

La peau est pâle, elle a une teinte terreuse, surtout à la face et chez les sujets qui ont été exposés aux ardeurs du soleil; chez les malades qui vivent renfermés dans des ateliers ou dans des bureaux, la peau de la face présente souvent une teinte cireuse, identique à celle qu'on observe chez les sujets qui ont eu des hémorragies abondantes. Les muqueuses sont décolorées, les sclérotiques d'un blanc bleuâtre.

Il existe souvent de l'œdème périmalléolaire et de la bouffissure de la face, dans les cas graves de l'anasarque.

Les malades amaigris, vieillis avant l'âge, accusent une grande lassitude, une faiblesse très marquée surtout dans les membres inférieurs; les mouvements amènent facilement la fatigue; chez quelques malades la démarche est incertaine, titubante comme celle d'un homme ivre (1).

Les extrémités supérieures sont quelquefois agitées par un tremblement facile à constater lorsqu'on fait étendre la main; un malade atteint de cachexie palustre aiguë, que j'observais à Constantine au mois de septembre 1879, avait non seulement un tremblement très marqué des extrémités supérieures, mais aussi un tremblement de la tête dans le sens de la flexion et de l'extension, tremblement assez fort pour incommoder beaucoup le malade quand il était assis, la tête non appuyée; il n'y avait pas d'alcoolisme dans ce cas, non plus que de paralysie agitante; sous l'influence du quinquina et d'un régime tonique, le tremblement disparut rapidement.

Dans la station debout, les malades ont des vertiges, des éblouissements; au moindre effort, ils sont pris d'oppression, de palpitations de cœur; l'auscultation permet de constater souvent l'existence de

(1) CATTELOUP, De la cachexie palud. (*Rec. de mém. de méd. milit.*, 2<sup>e</sup> série, t. VIII, p. 1).



souffles anémiques à la base du cœur et dans les vaisseaux du cou.

Le cachectique palustre est indolent, apathique, indifférent à ce qui l'entoure ; il reste couché tout le jour sans s'occuper de ce qui se passe autour de lui ; sa paresse intellectuelle ne lui permet aucune occupation, ne lui fait même désirer aucune distraction.

Les troubles nerveux ont du reste une intensité qui varie beaucoup avec les individus et avec les conditions dans lesquelles s'établit la cachexie palustre ; très marqués chez les malades atteints de cachexie aiguë, ces troubles nerveux sont en général très légers chez ceux qui ne sont arrivés à la cachexie que lentement, progressivement.

Dans les pays palustres, on voit des indigènes atteints de cachexie palustre, bien caractérisée par l'énorme développement de la rate, qui se livrent à des occupations fatigantes et qui jouissent d'une assez grande vigueur.

La rate est toujours fortement augmentée de volume, elle est dure, fibreuse, et, comme elle déborde toujours les fausses côtes, il est facile de limiter sa partie inférieure par la palpation. L'extrémité inférieure de la rate arrive souvent au niveau de l'ombilic ; chez quelques malades elle descend jusque dans la fosse iliaque gauche ; la rate forme alors une tumeur qui remplit toute la moitié gauche de l'abdomen et dont le bord antérieur arrive jusqu'à la ligne blanche.

La matité splénique mesure souvent 15 à 20 centimètres en hauteur et en largeur ; comme la partie supérieure échappe à la percussion, il faut doubler presque le chiffre indiquant l'étendue en hauteur de la matité splénique pour avoir la véritable dimension de la rate.

Maissuriaz a décrit un souffle splénique synchrone au pouls (1). Ce signe fait souvent défaut.

En Algérie, c'est surtout chez les indigènes habitant depuis leur enfance des localités malsaines et qui n'ont jamais pris de quinine qu'on rencontre ces hypersplénies énormes. Les militaires qui sont traités avec soin, dès le début de la maladie, et qui sont renvoyés en France, n'arrivent jamais à ce degré avancé de la cachexie.

Il est intéressant de constater que c'est chez les sujets qui n'ont jamais pris de quinine qu'on rencontre les rates les plus volumineuses ; les malades accusent presque toujours le sulfate de quinine de produire les tuméfactions de la rate et du foie ; c'est là un préjugé absurde et malheureusement très répandu, contre lequel on ne saurait trop s'élever.

La tumeur splénique est indolore dans la plupart des cas, sauf pendant les paroxysmes fébriles. Quelques malades ont des douleurs vives dans la région splénique, spontanées et à la pression ; ces douleurs, qui s'exagèrent dans les inspirations profondes, dans les mouvements de toux, s'expliquent par la périsplénite et par les

(1) MAISSURIANZ, *Petersb. med. Wochenschr.*, 1884. — Voy. aussi R. LEUDET, *Rev. de méd.*, 1890, p. 868.

adhérences si fréquentes de la rate au diaphragme; d'autres malades, chez lesquels la rate hypertrophiée a une mobilité trop grande, accusent, pendant la marche, une sensation de pesanteur, de tiraillements dans l'hypocondre droit; quelques-uns ne peuvent pas se coucher sur le côté droit, parce que, dans cette position, la rate vient presser sur les viscères abdominaux et opère des tiraillements sur le diaphragme auquel elle adhère.

Le foie est en général augmenté de volume, mais dans des proportions bien moindres que la rate; il déborde d'un ou deux travers de doigt le rebord des fausses côtes. Plus rarement on observe une diminution de volume du foie (cirrhose atrophique).

La température est souvent au-dessous de la normale, à 36° par exemple; le pouls est quelquefois ralenti au repos, mais sa fréquence s'exagère au moindre mouvement.

Les cachectiques sont sujets aux rechutes de fièvre intermittente; dans ces organismes usés par la fièvre, les accès sont souvent irréguliers, beaucoup de malades ne frissonnent pas et s'aperçoivent à peine qu'ils ont la fièvre; les accès se reproduisent avec les types tierce ou quarte ou encore d'une façon irrégulière.

La fièvre est souvent rébelle; la quinine administrée même à forte dose ne supprime que quelques accès, les rechutes sont incessantes.

Les épistaxis sont communes et quelquefois très difficiles à arrêter, à ce point qu'on est obligé de recourir au tamponnement; les hématuries sont beaucoup plus rares; les moindres lésions traumatiques sont la source d'hémorragies abondantes comme chez les hémophiles.

L'œdème, en général limité aux extrémités inférieures, peut envahir la face, les membres supérieurs et se transformer en une anasarque avec épanchement de sérosité dans le péritoine, dans le péricarde et dans les plèvres. Je ne parle pas ici des cas assez nombreux dans lesquels l'ascite est sous la dépendance d'une néphrite ou de la cirrhose du foie.

En général ces œdèmes des cachectiques ne s'accompagnent pas d'albuminurie et ils se dissipent sous l'influence d'un traitement rationnel.

Du côté des voies digestives, le symptôme le plus constant est l'anorexie; les malades ont souvent un dégoût marqué pour la viande, et il est difficile de les alimenter.

L'anorexie se complique quelquefois de dyspepsie.

Il y a d'ordinaire de la tendance à la constipation, mais on peut observer aussi de la diarrhée, et la dysenterie est une complication très commune du paludisme.

L'examen histologique du sang révèle toujours une diminution considérable du chiffre des hématies.

On serait tenté de croire que l'hypersplénie, qui est souvent aussi considérable dans le paludisme que dans la leucémie, s'accompagne

d'une augmentation considérable du nombre des leucocytes; il n'en est rien.

On s'explique d'ailleurs cette différence : si la rate d'un cachectique palustre peut atteindre au même volume que celle d'un leucémique, sa structure est bien différente; chez le leucémique il y a une hypertrophie vraie de la rate, c'est le tissu adénoïde qui forme la masse principale de l'organe; dans l'hypersplénie palustre, au contraire, l'augmentation de volume se fait aux dépens du tissu conjonctif et des vaisseaux, le tissu adénoïde est comme étouffé entre la gangue conjonctive épaissie et les vaisseaux distendus par le sang. (Voy. *Anatomie pathologique*.)

Lorsque les cachectiques palustres n'ont pas eu d'accès de fièvre depuis quelque temps, l'examen du sang ne révèle souvent la présence d'aucun élément parasitaire. Chez les cachectiques qui ont des rechutes de fièvre on trouve, au contraire, des hématozoaires et souvent en très grand nombre.

La cachexie palustre se termine d'ordinaire par la guérison lorsqu'elle n'est pas invétérée et que les malades sont placés dans de bonnes conditions, lorsque surtout ils peuvent s'éloigner des foyers palustres. Mais trop souvent ces conditions ne sont pas réalisées, la cachexie persiste alors et de graves complications surgissent.

Parmi les complications les plus communes, il faut citer : les pneumonies, les cirrhoses du foie, les néphrites. La mort peut être aussi la conséquence d'une fièvre adynamique, d'une fièvre bilieuse ou d'une syncope. La rupture de la rate est un accident très rare. Ces complications seront étudiées dans le chapitre suivant.

La population entière des pays palustres subit une véritable déchéance physique et morale : on constate une diminution de la taille moyenne et de la vie moyenne.

Monfalcon a très bien décrit le triste état des populations condamnées à vivre dans les foyers du paludisme :

« La vie est courte dans les pays marécageux; elle y est, terme moyen, de vingt-six ans, suivant M. Sausset et le Dr Price... L'habitant de ces tristes lieux souffre dès sa naissance, et montre pendant les premiers jours de sa vie la profonde empreinte de l'insalubrité du climat. A peine a-t-il quitté la mamelle qu'il languit et maigrit; une couleur jaune teinte sa peau et ses yeux; ses viscères s'engorgent; il meurt souvent avant d'avoir atteint sa septième année. A-t-il franchi ce terme, il ne vit pas, il végète : il reste cacochyme, boursoufflé, hydropique, sujet à des fièvres d'automne interminables, à des hémorragies passives, et à des ulcères aux jambes qui guérissent difficilement (1). »

Les conscrits de la Brenne (Indre) n'atteignaient pas autrefois la

(1) MONFALCON, *op. cit.*



taille voulue par la conscription. Dans la Dombes, la vie moyenne était inférieure de onze ans à ce qu'elle était dans les autres départements (1).

L'état sanitaire de la Brenne et de la Dombes s'est beaucoup amélioré dans ces dernières années.

Burdel a signalé chez les habitants des plaines de la Sologne un étiolement qui commence dès le berceau, et un retard extraordinaire dans le développement (2).

**COMPLICATIONS ET MALADIES INTERCURRENTES.** — Nous nous occuperons d'abord des complications qui relèvent plus ou moins directement du paludisme et qui ne rentrent pas dans le cadre des accès pernicioeux ; nous étudierons ensuite les rapports du paludisme avec quelques-unes des maladies qui peuvent le compliquer : dysenterie, fièvre typhoïde, tuberculose, etc.

**1<sup>o</sup> Complications.** — L'*hypersplénie*, constante dans le paludisme, mérite le nom de *complication* quand la tumeur splénique, par son volume et par son poids, par la compression ou les tiraillements qu'elle exerce sur les viscères voisins, est une cause de gêne continuelle et de douleurs.

La *périsplénite*, qui est très commune, provoque souvent des douleurs vives et persistantes dans la région de la rate. L'inflammation de la capsule peut se propager aux parties voisines et occasionner des péritonites partielles, voire même la péritonite aiguë.

Les *ruptures de la rate* sont très rares dans les formes aiguës, malgré la distension très forte de la capsule et la transformation de la pulpe splénique en bouillie ; elles se produisent plus souvent chez d'anciens fébricitants dont la rate volumineuse et adhérente aux parties voisines, notamment au diaphragme, est recouverte sur certains points de plaques de périsplénite, tandis que, sur d'autres, la capsule a conservé une épaisseur à peu près normale. Si une rate ainsi emprisonnée dans une enveloppe peu extensible et de résistance très inégale vient à se tuméfier, sous l'influence d'une rechute de fièvre, une rupture peut se produire (3). Presque toujours une cause déterminante est nécessaire : violences extérieures, chutes, etc.

Les ruptures siègent le plus souvent à l'extrémité supérieure de la rate ou sur sa face externe. Elles donnent lieu à des hémorragies intra-péritonéales plus ou moins abondantes ; quand la mort n'est pas la conséquence de l'hémorragie interne, elle survient d'ordinaire au milieu des accidents de la péritonite aiguë.

Vigla, qui a étudié les ruptures de la rate dans la fièvre typhoïde,

(1) ROLLET, *Ann. d'hyg. publ.*, 1862.

(2) BURDEL, *De la dégénérescence palustre*. Paris. 1875.

(3) E. COLLIN, *Rec. mém. de méd. milit.*, 1855. — QUOD, *Marseille méd.*, 20 nov. 1875. — BOINET, *Acad. de méd.*, 29 octobre 1901. — BLIN, *Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, 1902, p. 682. — VIVIE, *Ibid.*, 1903, p. 503.

pense que le sang épanché dans le péritoine peut se résorber, comme se résorbe le sang dans l'hématocèle péri-utérine(1).

E. Collin estime au contraire, et les faits semblent lui donner raison, que l'hémorragie intra-péritonéale consécutive aux ruptures de la rate entraîne presque toujours la péritonite. Il faut dire que, dans les observations citées par lui, il y avait presque toujours des déchirures profondes de la rate et que le sang épanché était mélangé à de la boue splénique ou même contenait des débris plus ou moins volumineux de la rate qui ont pu jouer le rôle de corps étrangers.

Des épanchements sanguins, enkystés par des adhérences de la rate avec le diaphragme et les organes voisins, peuvent suppurer et simuler des abcès de la rate (E. Collin).

Les *abcès de la rate* sont très rares dans le paludisme. Mallet en a rapporté deux observations; dans l'un de ces cas l'abcès s'ouvrit à l'extérieur et le malade guérit. E. Collin a observé trois fois cette complication; dans un de ces cas, l'abcès, qui occupait presque toute la rate, s'ouvrit à travers le diaphragme dans la plèvre gauche.

Doué a publié un cas d'abcès de la rate terminé par la guérison (2).

Dans son *Mémoire sur les abcès de la rate*, E. Collin cite deux exemples de *gangrène partielle de la rate* observés chez d'anciens fébricitants; dans un de ces cas la capsule s'était rompue, ce qui avait entraîné une péritonite aiguë.

On observe souvent, chez les cachectiques palustres, des *cirrroses du foie* qui se rapportent à la cirrhose atrophique, bien plus rarement à la cirrhose hypertrophique. Les symptômes de ces maladies du foie ne présentent rien de spécial chez les palustres, il est donc inutile de nous y arrêter. Il arrive souvent que le paludisme guérit, tandis que la maladie du foie qu'il a provoquée s'aggrave de plus en plus.

Les *abcès du foie* sont très rares dans le paludisme, à moins que le paludisme ne soit compliqué de dysenterie. Ces abcès n'ont aucune relation étiologique directe avec le paludisme.

La *néphrite aiguë ou chronique* est une complication assez commune du paludisme (3); on l'observe d'ordinaire chez des individus atteints de cachexie.

La néphrite a tantôt les allures de la néphrite épithéliale, tantôt celles de la néphrite interstitielle ou mixte.

(1) VIGLA, *Arch. gén. de méd.*, 1853.

(2) MALLET, *Rec. de mém. de méd. milit.*, 1859. — E. COLLIN, *Ibid.*, 1860. — DOUÉ, *Arch. de méd. nav.*, 1882. — D. J. GALLOWAY, *The Journ. of trop. med.* 1901, n° 10.

(3) DE BRUN, *Sem. méd.*, 30 mars 1887. — W. S. THAYER, *On nephritis of malarial origin*, 1898. — TEISSIER, *1er Congrès égyptien de méd.* Le Caire, 1902. — COSTA, *Arch. de méd. milit.*, juin 1903.

La peptonurie a été signalée comme fréquente par Ascoli et Dubujadoux (1).

Nous avons parlé plus haut de l'hémoglobinurie.

La *pneumonie* vient souvent compliquer le paludisme. La *pneumonie aiguë* peut se produire dans le cours des manifestations aiguës du paludisme; plus souvent on l'observe chez des individus affaiblis, anémiés par les fièvres; enfin on rencontre quelquefois chez les cachectiques palustres la *pneumonie chronique vraie*, la *cirrhose pulmonaire*.

Lorsque la *pneumonie aiguë* s'attaque à des malades encore vigoureux, elle évolue avec ses caractères classiques; elle a seulement de la tendance à passer à la troisième période, dite *d'hépatisation grise*, et son pronostic est, par suite, plus grave que celui de la *pneumonie ordinaire*.

Lorsque la *pneumonie aiguë* se produit chez des cachectiques palustres ou simplement chez des sujets anémiés et affaiblis par une ou plusieurs atteintes de fièvre intermittente, elle présente des caractères particuliers, qui ont été bien étudiés par Catteloup (2). Le frisson initial, le point de côté, les crachats rouillés peuvent manquer; l'examen physique de la poitrine révèle seul l'existence d'une *pneumonie*; on trouve au niveau des parties hépatisées: de la matité, un bruit de souffle moins fort en général, moins éclatant que le souffle tubaire de la *pneumonie lobaire franche*, et des râles crépitants ou sous-crépitanls. C'est en somme le tableau de la *pneumonie des vieillards*; la cachexie, produite par la fièvre a, sur l'évolution de la *pneumonie*, une influence analogue à celle de la cachexie des vieillards.

La *pneumonie des cachectiques palustres* a une durée plus longue que la *pneumonie lobaire franche* et la résolution se fait avec une grande lenteur.

D'après quelques observateurs, la *pneumonie* ne serait pas seulement une complication se produisant dans le paludisme au même titre que dans d'autres maladies; dans certains cas, elle se développerait sous l'action directe du paludisme dont elle pourrait constituer la seule manifestation clinique; c'est ainsi qu'on a décrit une *pneumonie palustre intermittente*, une *fièvre rémittente pneumonique*, une *fièvre pernicieuse pneumonique* (3). Il n'existe pas de *pneumonie intermittente*; il est du reste inadmissible qu'une hépatisation pulmonaire puisse se produire et se dissiper en quelques heures. Ce qui a pu faire admettre l'existence de cette entité morbide, c'est que, chez certains malades atteints de fièvre intermittente, on observe, à

(1) ASCOLI, V<sup>e</sup> Congrès de la Soc. italienne de méd. interne. Rome, 1892. — DUBUJADOUX, Arch. de méd. milit., 1892.

(2) CATTELOUP, Rec. de mém. de méd. milit., 1853.

(3) FRISON, De la fièvre rémittente pneumonique (Rec. de mém. de méd. milit., 1866). — CRAS, Arch. de méd. nav., 1864. — CORNIBERT, Th. de Paris, 1872.



chaque accès, de la congestion pulmonaire. Il n'y a pas lieu non plus d'admettre l'existence d'une rémittente pneumonique, ni d'une pernicieuse pneumonique.

La pneumonie ne se produit jamais isolément sous l'influence du paludisme, elle vient toujours se greffer sur un état morbide antérieur : fièvre intermittente ou continue palustre, cachexie palustre ; de plus elle n'est pas justiciable du sulfate de quinine et, une fois développée, son évolution est indépendante de celle de la fièvre palustre ; en un mot la pneumonie des palustres a toujours les allures d'une complication, et elle ne mérite pas d'être rangée parmi les formes cliniques du paludisme. L'examen du sang fournit une nouvelle preuve à l'appui de cette assertion ; nous avons constaté plusieurs fois, chez des cachectiques palustres atteints de pneumonie, que le sang ne renfermait pas d'hématozoaires.

La *pneumonie chronique* évolue lentement et donne lieu à des symptômes qui rappellent de très près ceux de la tuberculose ; il existe des dilatations bronchiques qui simulent très bien les cavernes tuberculeuses, des hémoptysies, de la fièvre hectique. Le siège des râles caverneux ou cavernuleux (au sommet dans la tuberculose, en arrière et en bas dans la dilatation des bronches), la nature de l'expectoration, son odeur et la manière dont elle se fait, la marche lente de la maladie, mettront sur la voie du diagnostic ; l'absence de bacilles dans les crachats permettra de trancher la question (1).

Les *complications cardiaques* sont rares. Duroziez a réuni vingt observations d'affections organiques du cœur chez des palustres ; d'après Lancereaux, l'endocardite végétante et ulcéreuse serait commune chez les individus atteints de fièvre intermittente (2). Le même observateur a décrit une *aortite en plaques* sous le nom d'*aortite palustre* (3).

Les fièvres palustres sont trop communes pour qu'il faille s'étonner de les rencontrer quelquefois dans les antécédents des malades atteints d'affections cardiaques ; les auteurs qui ont étudié les fièvres palustres dans les pays chauds, ou bien ne mentionnent même pas la possibilité de lésions cardiaques, ou bien signalent expressément, comme Dutroulau, l'absence de ces lésions.

Plusieurs observateurs ont décrit des *orchites palustres*. La relation de cause à effet entre le paludisme et l'orchite n'a pas été suffisam-

(1) DUBER, Contrib. à l'étude de la pseudo-tuberculose d'origine palud. Th. de Lyon, 1894. — DE BRUN, Pneumo-paludisme du sommet (*Acad. de méd.*, 29 janvier 1895, et *Rev. de méd.*, 1895). — CREPIN et MAILFERT, *Arch. gén. de méd.*, 1901. — GAIDE, *Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, 1903, p. 666.

(2) DUROZIEZ, *Gaz. des hôp.*, 1870, p. 47. — LANCEREAUX, *Arch. gén. de méd.*, 1873, t. XXI, p. 672. — RAUZIER, *Revue de méd.*, 1890, p. 486. — SARANITO, Th. de Montpellier, 1892. — LANCEREAUX, Angine de poitrine et paludisme (*Acad. de méd.*, 1894). — TRIANTAPHYLIDÈS, *La Grèce médicale*, 1905.

(3) LANCEREAUX, *Acad. de méd.*, 4 juillet 1899. — A. LAVERAN, *Acad. de méd.*, 18 juillet 1899.

ment établie dans la plupart des observations qui ont été publiées. C'est seulement après avoir éliminé toutes les causes pouvant donner lieu à l'orehite (blennorrhagie, traumatisme, masturbation, oreillons), qu'on est autorisé à invoquer le paludisme, et, pour affirmer le diagnostic, il faudrait constater l'existence dans le sang de l'hématozoaire, au moment de l'apparition de l'orehite. Les oreillons se traduisent souvent par une orehite simple ou double, sans tuméfaction des régions parotidiennes et, en pays palustre, on est très exposé à confondre ces orehites ourliennes d'emblée, qui s'accompagnent d'une fièvre très vive, avec des fièvres palustres compliquées d'orehites. La fièvre cède vite dans l'orehite ourlienne et la résolution de l'orehite est rapide, même en l'absence de tout traitement ; il en résulte que, si l'on prescrit le sulfate de quinine, on peut croire qu'il a fait merveille (1).

La filariose produit parfois des accidents testiculaires qui pourraient être confondus avec des orehites palustres (2).

La *parotidite* suppurée a été observée quelquefois à la suite d'accès graves de fièvre intermittente ou dans la fièvre continue palustre. J'en ai recueilli un exemple ; la parotidite suppurée n'empêcha pas dans ce cas la guérison. Il s'agit évidemment d'une infection secondaire.

Les principales complications que le paludisme peut produire du côté du *système nerveux* sont : des névralgies, des névrites, des paralysies, l'aphasie, enfin le syndrome clinique qui a été décrit par Raynaud sous les noms d'*asphyxie locale* et de *gangrène symétrique des extrémités*. Les troubles du système nerveux qu'on observe dans le cours des accès pernicieux : délire, coma, etc., ont été décrits précédemment. J'ai déjà eu l'occasion de parler des névralgies palustres à propos des fièvres larvées, je n'y reviendrai pas.

En dehors des *névralgies intermittentes* se produisant comme seule manifestation du paludisme, il n'est pas douteux que les *névralgies* soient assez communes chez les anémiques palustres, comme chez tous les anémiques. Sur 414 cas de fièvre intermittente traités à Tubingue, Griesinger a observé treize fois la névralgie de la cinquième paire, sept fois des douleurs névralgiques disséminées dans la tête, une fois la névralgie pharyngée, une fois la névralgie intercostale (3).

On a publié dans ces dernières années un assez grand nombre

(1) GIRARD, Manifest. du paludisme sur les organes génitaux. Paris, 1884. — BERTHOLON, Arch. de méd. milit., 1886. — SCHMITT, Ibid., 1887. — CALNETTE, Ibid., 1888. — HUBLÉ, Assoc. fr. pour l'avanc. des sciences. Oran, 1888. — CHARVOT, Rev. de chir., 1888. — MALINAS, Arch. de méd. milit., 1889. — PLUYETTE, Marseille méd., 1893.

(2) L. AUDAIN, Varicocèle lymphatique et filariose testiculaire. Port-au-Prince, 1898. — LE DENTU, Revue de chir., 1898. — RÉNON, Soc. méd. des hôp., 16 mars 1900.

(3) GRIESINGER, op. cit., p. 74.

d'observations de *névrite* et de *polynévrite* d'origine palustre (1).

Les *paralysies* qui se produisent dans le cours du paludisme peuvent être divisées en *paralysies transitoires*, qui surviennent d'ordinaire pendant un accès de fièvre et qui disparaissent l'accès terminé ou peu après, et en *paralysies persistantes*, qui ne disparaissent pas avec la fièvre et qui ne sont pas justiciables du sulfate de quinine. La même division est applicable à l'*aphasie*.

Un malade est atteint de fièvre intermittente tierce; pendant les accès il se produit une paralysie partielle ou de l'aphasie qui se dissipe après l'accès; on constate en outre que, sous l'influence de la quinine, les troubles nerveux disparaissent rapidement en même temps que la fièvre; la relation étiologique entre le paludisme et les accidents nerveux ne paraît pas discutable dans ce cas.

E. Boisseau a publié une observation très probante d'aphasie transitoire liée à des accès de fièvre intermittente (2). La thèse de Vincent (3) renferme également plusieurs exemples de paralysies transitoires palustres: aphasie et paralysie des fléchisseurs de la main droite, aphasie, troubles de la vision et de l'ouïe, paraplégie et anesthésie partielle, etc.

Les paralysies persistantes sont plus communes que les paralysies temporaires; mais leur relation avec le paludisme est plus difficile à établir en général. Les formes de ces paralysies sont très variées, l'hémiplégie est la plus commune; Griesinger en cite un exemple. J'ai eu l'occasion d'observer un cas d'hémiplégie du côté droit avec aphasie qui paraissait bien être d'origine palustre (4).

L'*hystérie* a été signalée dans un certain nombre de cas comme complication du paludisme (5).

D'après Griesinger, des *maladies mentales* se développent quelquefois à la suite de la fièvre intermittente (6). Sydenham et Frerichs

(1) CATRIN, *Soe. méd. des hôp. de Paris*, 11 janv. et 15 nov. 1895. — BRAULT, *Arch. de méd. milit.*, 1894, p. 407. — FAIVRE, *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1895, p. 441. — JOURDAN, *Arch. de méd. milit.*, 1896. — REGNAULT, *Journ. de méd. de Bordeaux*, 16 février 1896. — MÉTIN, *Arch. de méd. nav.*, 1896. — ABATUCCI, *Ibid.*, 1896. — A. JAMES, *La clinica moderna*, 10 novembre 1897. — DEMILLY, Thèse Lyon, 1897. — H. C. HIGHET, *Journ. of trop. medicine*, nov. 1898. — FR. FAJARDO et M. COUTO, *Revista medica de S. Paulo*, 1898. — TRIANTAPHYLIDÈS, *Journal des Praticiens*, 22 juillet 1899. — LUZZATO, *Berlin. klin. Wocheuschr.*, 28 avril et 5 mai 1902.

(2) E. BOISSEAU, *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, 1871.

(3) VINCENT, Th. de Montpellier, 1878.

(4) Consulter, au sujet des paralysies d'origine palustre: OURADOX, Th. de Paris, 1851. — GRASSET, *Montpellier médical*, 1876. — LANDOUZY, Th. d'agrég. Paris, 1880, p. 159. — E. BOINET et SALEBERT, *Revue de méd.*, 1889, p. 933. — MOSCATO, *Morgagni*, oct.-nov. 1890.

(5) LEJONNE, Th. de Lyon, 1890. — GRASSET, Étiologie infectieuse de l'hystérie. Montpellier, 1894. — CLÉMENT, Rapports de l'hystérie et du paludisme. Th. de Montpellier, 1894.

(6) GRIESINGER, *op. cit.*, p. 69, et *Traité des malad. mentales*, trad. de Doumic, Paris, 1865.



avaient mentionné déjà des troubles cérébraux consécutifs à la fièvre intermittente. Les travaux récents de Moscato, de Boinet et Rey, de Yanniris ont rappelé l'attention sur cette question (1).

Triantaphyllidès a décrit des *vertiges* paludéens (2).

La *maladie de Raynaud* a été observée un assez grand nombre de fois chez des palustres. Maurice Raynaud ne semble pas avoir attaché une grande importance à cette coïncidence pathologique dont il cite cependant plusieurs exemples. Rey, Marroin, Calmette, Vaillard, Mourson ont publié des faits qui tendent à démontrer l'existence d'une relation étiologique entre la maladie de Raynaud et le paludisme (3).

Tantôt l'asphyxie locale se montre seulement au moment des accès de fièvre et disparaît avec eux; tantôt elle persiste après la guérison des accès et elle prend une forme plus grave, qui peut aboutir à la gangrène symétrique.

Verneuil et Petit, qui ont fait une étude très complète de l'asphyxie locale et de la gangrène palustre, font remarquer avec raison que l'asphyxie locale est très rare relativement à l'extrême fréquence des fièvres palustres (4); c'est, comme ils le disent, une des manifestations *les plus contingentes* du paludisme. Il faut noter d'autre part que des maladies qui, comme la diarrhée de Cochinchine, n'ont aucun rapport avec le paludisme, mais qui sont, au même titre que lui, des causes d'épuisement et d'anémie, prédisposent également les malades qui en sont atteints à l'asphyxie locale des extrémités. Le froid paraît jouer le principal rôle dans l'étiologie de l'asphyxie locale des extrémités avec l'irritabilité plus ou moins grande de la moelle épinière; le paludisme ne favorise probablement la production de la maladie de Raynaud qu'en augmentant la sensibilité au froid et en exagérant l'action réflexe de la moelle sur les vaso-moteurs.

Moscato, Troussaint et R. Hugel ont publié quelques observations d'ostéopathie palustre (5).

Il existe dans la science un certain nombre d'exemples de *gangrènes* survenues chez des malades atteints de fièvre palustre ou de cachexie palustre. Verneuil et Petit, qui ont réuni tous les cas connus de gangrène palustre, les ont divisés en : *gangrènes associées* ou *secondaires* et *gangrènes palustres proprement dites*.

(1) MOSCATO, *Morgagni*, 1890 et 1892. — SALLES, Thèse Montpellier, 1897-1898. — BOINET et REY, Congrès français de médecine, Montpellier, avril 1898. — YANNIRIS, *La médecine orientale*, janvier 1898.

(2) TRIANTAPHYLIDÈS, *Grèce médicale*, 1902, nos 8 et 9.

(3) RAYNAUD, Th. Paris, 1862, et *Arch. gén. de méd.*, 1871. — REY, *Arch. de méd. nav.*, 1869, t. XII, p. 211. — MARROIN, *Ibid.*, 1870, t. XIII, p. 344. — CALMETTE, *Rec. mém. de méd. milit.*, 1877, p. 24. — MOURSON, *Arch. de méd. nav.*, 1880.

(4) VERNEUIL et PETIT, *Revue de chir.*, 1883, p. 1.

(5) TROUSSAINT, *Arch. de méd. expér.*, 1<sup>er</sup> janvier 1903. — R. HUGEL, De l'ostéopathie palustre. Thèse Lyon, 1904.

Les gangrènes associées ou secondaires sont de beaucoup les plus nombreuses. Les malades affaiblis par les fièvres sont naturellement prédisposés aux inflammations gangreneuses, et il n'y a pas lieu de s'étonner si, chez des cachectiques palustres, on observe des angines ou des stomatites gangreneuses, des escarres de décubitus, des gangrènes du poumon, ou si chez ces malades les traumatismes accidentels et les opérations chirurgicales se compliquent souvent de gangrène. C'est évidemment l'état général qui joue dans ces cas le principal rôle ; le paludisme n'intervient que très indirectement dans la pathogénie de ces accidents.

Les gangrènes palustres proprement dites sont très rares, mais des faits probants ont été publiés à ce sujet par Ébrard, Larché, Duteuil, Verneuil, Moty, Papatestas (1). Les deux faits de gangrène cutanée par plaques disséminées dont Moty a publié les observations méritent particulièrement d'attirer l'attention. Moty attribue ces gangrènes multiples à des infarctus formés par des leucocytes mélanifères ; les hématozoaires se prêtent également bien à ce rôle.

On observe quelquefois des *troubles visuels* qui se rattachent à des lésions du fond de l'œil. L'ophtalmoscope révèle une névrite optique et une teinte grisâtre de la zone moyenne du nerf optique ; il existe de l'œdème péripapillaire et des hémorragies rétinienne. Sur des coupes histologiques de l'œil on constate ce qui suit : les vaisseaux de la choroïde et de la rétine renferment des amas d'éléments pigmentés et l'obstruction d'un certain nombre de capillaires par ces éléments explique la fréquence des hémorragies rétinienne ; la présence de ces éléments dans les vaisseaux du nerf optique est la cause de la teinte grisâtre de la papille (2).

**2° Maladies intercurrentes.** — Les états morbides qui résultent de la complication du paludisme par la dysenterie et la fièvre typhoïde ont donné lieu à de nombreuses discussions et méritent surtout de nous arrêter.

**Paludisme et dysenterie.** — La dysenterie est, en général, très commune dans les pays chauds où règne le paludisme ; aussi arrive-t-il fréquemment que des malades sont atteints en même temps ou successivement de dysenterie et de fièvre palustre. La coïncidence fréquente de ces deux maladies permet de comprendre comment quelques observateurs ont été amenés à regarder la dysenterie comme une manifestation du paludisme.

(1) VERNEUIL et PETIT, *op. cit.*, p. 438. — MOTY, *Gaz. des hôp.*, 1874, p. 372. — PAPATESTAS, 2<sup>e</sup> Congrès panhellénique de méd. Athènes, 1903.

(2) PONCET, *Soc. de biol.*, 27 juillet 1878. — RAYNAUD, Th. de Paris, 1892. — GUARNIERI, *Arch. per le sc. med.*, 1897. — YARR, *Brit. med. Journ.*, 1898 et 1899, et *Journ. of trop. medic.*, 15 septembre 1898. — ANTONELLI, *Rec. d'ophtalmologie*, mai 1898.

Si la dysenterie et le paludisme se compliquent souvent, plus souvent encore les deux maladies évoluent séparément; la quinine, qui est le spécifique du paludisme, n'a pas d'action sur la dysenterie; la rate n'est pas augmentée de volume chez les dysentériques, enfin l'examen du sang ne révèle jamais l'existence de l'hématozoaire du paludisme quand la dysenterie ne se complique pas de fièvre palustre.

La dysenterie et le paludisme constituent deux entités morbides absolument distinctes au point de vue de leurs causes, de leurs symptômes, de leurs lésions anatomiques et du traitement qui leur convient, mais il est incontestable que chacune de ces maladies, en affaiblissant l'organisme, constitue une cause prédisposante pour l'autre; les malades anémiés et affaiblis par la fièvre prennent facilement la dysenterie, et réciproquement. En un mot les deux maladies s'appellent, loin de s'exclure.

Lorsque le paludisme et la dysenterie coexistent chez un même individu, ces deux maladies réagissent l'une sur l'autre et s'aggravent; lorsqu'un convalescent de dysenterie a une atteinte de fièvre intermittente, il arrive souvent que la dysenterie passe de nouveau à l'état aigu et que les accès de fièvre deviennent plus graves par suite de la prostration et de la faiblesse dues à la dysenterie.

**Paludisme et fièvre typhoïde.** — Les opinions qui ont été émises sur les relations du paludisme et de la fièvre typhoïde peuvent se résumer ainsi :

1° Il y a antagonisme entre le paludisme et la fièvre typhoïde; les localités palustres se distinguent par la rareté de la fièvre typhoïde, et les malades atteints de paludisme jouissent de l'immunité pour la fièvre typhoïde; c'est la théorie de Boudin (1).

2° Entre le groupe des fièvres typhoïdes et celui des continues palustres, on doit admettre l'existence d'un groupe de fièvres hybrides en quelque sorte, dépendant à la fois du paludisme et de la fièvre typhoïde et pour lequel les auteurs anglais ont proposé la dénomination de *typho-malarial-fever* (2).

3° Le paludisme et la fièvre typhoïde sont des entités morbides parfaitement distinctes au point de vue de l'étiologie, de l'anatomie pathologique et du traitement qu'elles réclament; il n'existe du reste aucun antagonisme entre ces deux maladies, qui règnent souvent dans les mêmes localités et qui ne confèrent aucune immunité l'une pour l'autre.

Les faits qui condamnent la première de ces propositions sont si

(1) Voyez à ce sujet : Boudin, *Traité des fièvres intermittentes*. Paris, 1842. — Id., *Essai de géographie médicale*. Paris, 1843. — L. LAVERAN, art. ANTAGONISME, in *Dict. encycl. des sc. méd.*

(2) L. COLIN, *Traité des fièvres intermittentes*, p. 270-287. — Id., *De la fièvre typhoïde palustre* (*Arch. gén. de méd.*, mars et avril 1878). — Id., *Traité des maladies épidémiques*, 1879, p. 806.



nombreux, d'une observation si facile, qu'il faudrait un degré d'obstination bien extraordinaire pour admettre encore l'opinion défendue par Boudin. Dès 1840, L. Laveran constatait que la fièvre typhoïde se rencontrait en Algérie à côté des fièvres palustres. Tous les médecins militaires qui ont observé depuis lors en Algérie ont vu la fièvre typhoïde sévir de concert avec les fièvres palustres. La fièvre typhoïde est endémique dans les grands centres de population de l'Algérie comme dans ceux de la France, elle donne lieu fréquemment à des épidémies en Algérie comme en France. Les symptômes, la marche, les lésions anatomiques de la fièvre typhoïde en Algérie sont identiques aux symptômes, à la marche et aux lésions anatomiques de la fièvre typhoïde qu'on observe à Paris, par exemple ; la fièvre typhoïde algérienne présente seulement, pendant la période des grandes chaleurs, une gravité plus grande que la fièvre typhoïde des régions tempérées. En Italie, la fièvre typhoïde règne partout ; les provinces les plus éprouvées par le paludisme ne sont pas épargnées par la fièvre typhoïde. La fièvre typhoïde a été observée dans les foyers les plus intenses du paludisme, à Madagascar, aux Indes, à Java et à Sumatra.

Ce qui a pu faire croire à l'antagonisme, c'est que les conditions de milieu favorables au paludisme sont très différentes de celles qui favorisent le développement de la fièvre typhoïde. Le paludisme règne dans les endroits bas, humides, peu habités, en dehors des grands centres de population ; il atteint de préférence les individus qui sont obligés de vivre en dehors des villes, ceux qui travaillent la terre et couchent en plein air ; la fièvre typhoïde a, au contraire, son milieu de prédilection dans les grandes agglomérations urbaines, et l'encombrement est un de ses facteurs étiologiques les plus connus.

Le paludisme ne confère aucune immunité pour la fièvre typhoïde, pas plus que la fièvre typhoïde pour le paludisme. Il m'est arrivé souvent de voir la fièvre typhoïde se développer chez des malades qui avaient eu une ou plusieurs atteintes de fièvre intermittente et même chez des cachectiques palustres (1).

La fréquente coïncidence de la fièvre typhoïde et des fièvres palustres chez les mêmes malades a été signalée par Frison. Pendant l'été de 1866, Frison observait à Ténès une petite épidémie de fièvre typhoïde qui coïncidait avec l'endémo-épidémie palustre annuelle. Sur trente-neuf malades qui eurent la fièvre typhoïde, huit avaient été atteints précédemment de la fièvre intermittente. Frison conclut ainsi : « Non seulement l'intoxication maremmatique n'a montré aucune action préservatrice de la fièvre typhoïde, mais elle est venue aggraver la maladie et la compliquer parfois d'une manière fâcheuse (2). »

(1) A. LAVERAN, *Traité des fièvres palustres*, p. 372.

(2) FRISON, *Rec. mém. de méd. milit.*, 1867.

Il est certain que la continue palustre a souvent avec la fièvre typhoïde une ressemblance frappante ; il est certain aussi que dans des cas, très rares à la vérité, on peut observer chez un même sujet les lésions de la fièvre typhoïde à côté des lésions du paludisme ; on ne saurait en conclure que le paludisme a le pouvoir de faire naître la fièvre typhoïde.

L'analogie symptomatique ne prouve rien : l'état typhoïde est commun à un grand nombre de maladies très différentes ; d'autre part, la coexistence, dans quelques cas, des lésions du paludisme et de la fièvre typhoïde s'explique très bien par la coïncidence des deux maladies ; lorsqu'on observe les lésions de la variole à côté de celles du paludisme, personne ne songe à soutenir que le paludisme a déterminé l'éclosion de la variole.

Que le paludisme, en diminuant la force de résistance de l'organisme, joue à l'égard de la fièvre typhoïde, comme à l'égard de beaucoup d'autres maladies, le rôle de cause prédisposante, nous l'admettons volontiers ; mais que, sous l'influence de l'altération des sécrétions, une fièvre continue palustre puisse se transformer en quelques jours en fièvre typhoïde, nous ne saurions le croire.

Lorsqu'un palustre prend la fièvre typhoïde, l'hématozoaire du paludisme disparaît du sang périphérique pendant l'évolution de cette fièvre ; si chez un convalescent de fièvre typhoïde la fièvre palustre reparait, on observe de nouveau l'hématozoaire dans le sang.

Le paludisme et la fièvre typhoïde constituent donc deux entités morbides bien distinctes, qui ne peuvent pas se transformer l'une dans l'autre, mais qui peuvent coexister chez un même individu (1).

**Paludisme et tuberculose.** — Ici encore nous rencontrons la doctrine de l'antagonisme. Boudin pensait que la phtisie pulmonaire était très rare dans les localités palustres, et qu'au contraire les localités dans lesquelles la phtisie était commune se faisaient remarquer par le petit nombre et le peu de gravité des fièvres intermittentes ; en d'autres termes, que la cause des fièvres palustres déterminait dans l'organisme humain une modification profonde qui le rendait réfractaire à la tuberculose.

Mitchell, Folley, C. Broussais et beaucoup d'autres observateurs, ont constaté, après Boudin, que la phtisie était plus rare en Algérie qu'en France ; Nepple dans la Bresse et Duboué à Pau ont fait la même remarque.

(1) A consulter à ce sujet : MASSE, *Rec. de mém. de méd. milit.*, 1866. — V. FRISON, *Ibid.*, 1867. — ARNOULD et KELSCH, *Ibid.*, 1868. — E. ALIX, *Observ. méd. en Algérie*. Paris, 1869. — J. PÉRIER, *Soc. de méd. d'Alger*, 1867. — L. COLIN, *Arch. gén. de méd.*, mars et avril 1878. — DUPONT, *Arch. de méd. nav.*, 1878. — TORRES-HOMEN, *Arch. de méd. nav.*, 1879. — J. MOURSOU, *Arch. de méd. nav.*, t. XLVII et XLVIII. — J. CARDAMATIS et S. KANELIS, *Grèce médicale*, déc. 1898. — H. VINCENT, *Étude sur les fièvres typho-palustres*. Paris, 1899. — FIOCCA, *Poli-clinico*, sept. 1901. — GAVALAS, *Grèce médicale*, 1902. — F. RUO, *Congrès de méd.* Paris, 1900. — CRESPIN, *La fièvre typhoïde dans les pays chauds*. Paris, 1901.

En Algérie, on observe la tuberculose non seulement chez des Européens arrivés récemment et pouvant être soupçonnés d'avoir apporté de France le germe de la maladie, mais chez des indigènes présentant tous les signes de la cachexie palustre ; il faut reconnaître cependant que la tuberculose y est moins commune qu'en France.

Cette rareté relative de la tuberculose est bien loin d'être constante dans les pays palustres. Dans l'île de Walcheren, la tuberculose compte pour un quart des décès. Aux Indes, au Bengale, la phtisie est fréquente et sa marche est très rapide. Dutroulau signale la fréquence et la gravité de la phtisie aux Antilles. A la Guyane, d'après Laure, il n'est pas de maladie plus fréquente que la tuberculose (1).

**Paludisme et variole.** — J'ai observé en 1881, à Constantine, plusieurs cas intérieurs de variole ou de varioloïde chez des malades en traitement pour fièvre intermittente ; la source de la contagion n'était pas douteuse, le service des varioleux était en effet, à cette époque, très mal isolé des salles communes. Chez plusieurs de ces malades j'ai constaté, au moment de l'entrée à l'hôpital, l'existence dans le sang des microbes du paludisme ; un nouvel examen fait pendant la fièvre d'invasion de la variole me montra que les éléments parasitaires avaient disparu.

J'ai été frappé de la gravité de la variole dans plusieurs de ces cas.

**Paludisme et diabète.** — Burdel (de Vierzon) a appelé dès 1859 l'attention sur la glycosurie passagère qu'on observe parfois pendant les accès de fièvre intermittente.

Griesinger a trouvé que, sur deux cent vingt-cinq cas de diabète, la maladie s'était produite onze fois chez des malades atteints de fièvre intermittente rebelle ou de cachexie palustre (2).

D'après Verneuil, le paludisme devrait être rangé parmi les causes du diabète.

Il est certain que les fièvres palustres figurent assez souvent dans les antécédents morbides des diabétiques, mais cela s'explique par la fréquence du paludisme. En Algérie le diabète n'est pas plus commun qu'en France.

Il est très douteux que le paludisme joue un rôle important dans l'étiologie du diabète (3).

(1) BOUDIN, *Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.*, 1846. — MASSE, *Rec. mém. de méd. milit.*, 1868, 3<sup>e</sup> série, t. XX, p. 124. — L. LAVERAN, art. ANTAGONISME du *Dict. encycl. des sc. méd.* — DE BRUN, BOUSSAKIS, Tuberculose et paludisme (*Congrès pour l'étude de la tuberculose*, juillet 1888). — A. MARTIN, Th. de Lyon, 1891. — E. HADJE, *Méd. moderne*, 13 juin 1900.

(2) GRIESINGER, *Archiv der Heilkunde*, 1859.

(3) Voyez à ce sujet : VERNEUIL, *Acad. de méd.*, 1881, et *Gaz. hebdom.*, 1882. — LE ROY DE MÉRICOURT, Paludisme et diabète (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1881). — SOREL, Recherche de la glycosurie chez les paludiques (*Gaz. hebdom.*, 1882). — MILLIOT, Th. de Paris, 1883.



**Paludisme et scorbut.** — Le paludisme n'engendre jamais le scorbut par lui-même, mais il constitue une cause prédisposante puissante de cette dyscrasie.

Les dangers de la complication des fièvres palustres par le scorbut ont été signalés à plusieurs reprises par les médecins d'armée, notamment en Crimée. Les troupes qui avaient campé près de la Tschernaïa et qui avaient été éprouvées par les fièvres palustres eurent fort à souffrir du scorbut.

**ANATOMIE PATHOLOGIQUE.** — Les lésions anatomiques sont très différentes suivant que la mort arrive rapidement à la suite d'accès pernicieux, ou bien qu'elle est la conséquence de la cachexie palustre ; dans les deux cas les lésions s'expliquent très bien par l'existence, dans le sang et dans les organes, des parasites décrits plus haut.

Dans le paludisme aigu les lésions macroscopiques sont parfois peu apparentes ; d'excellents observateurs ont admis, jusque dans ces dernières années, que le paludisme pouvait entraîner la mort sans donner lieu à aucune altération anatomique. Il est aujourd'hui démontré qu'il existe toujours des altérations, et ces altérations sont caractéristiques.

C'est en premier lieu la *mélanémie*, autrement dit la présence d'éléments pigmentés en grand nombre dans le sang. Les éléments pigmentés sont si abondants dans les capillaires, que la rate, le foie et souvent aussi la substance grise du cerveau prennent une teinte brunâtre prononcée.

Pendant longtemps on a cherché inutilement l'explication de la mélanémie palustre ; la découverte de l'hématozoaire du paludisme a fourni enfin la solution de ce problème ; les éléments pigmentés qui existent en si grand nombre dans les vaisseaux ne sont autres que les parasites du paludisme ou des leucocytes mélanifères résultant de leur destruction.

La coloration noirâtre du foie, de la rate ou du cerveau chez certains sujets morts d'accidents pernicieux est signalée par Lancisi, Stoll, Bailly, Monfalcon, Annesley, Maillot, Haspel, mais aucun de ces observateurs ne suppose que cette coloration est un signe d'une lésion constante, caractéristique du paludisme.

Meckel, Virchow, Heschl, Frerichs reconnaissent que la coloration brunâtre de certains viscères, chez les sujets morts de fièvre palustre, dépend d'une accumulation de pigment dans le sang.

Frerichs a bien vu que le pigment est tantôt libre, tantôt renfermé dans des éléments, qui sont des leucocytes ou des corps hyalins, et il a compris le rôle important que ces éléments pigmentés devaient jouer dans la pathogénie de certains accidents du paludisme, des accidents cérébraux en particulier (1). Il a du reste méconnu

1) FRERICHS, Traité des maladies du foie, trad. française, p. 493.

absolument la nature et l'origine véritable de ces éléments ; il admet comme vérité démontrée que le pigment résulte d'une décomposition du sang.

Le pigment noir diffère beaucoup du pigment ocre qui existe assez souvent dans le foie ou dans les reins des palustres, en même temps que le pigment noir, mais qui peut se rencontrer dans les organes de sujets morts de différentes maladies, tandis que le pigment noir est spécial au paludisme.

Au point de vue de leur répartition, comme à celui de leurs caractères physiques et chimiques, ces deux pigments sont bien distincts (1).

La coloration du pigment ocre diffère notablement de celle du pigment palustre : ses granulations n'ont pas l'aspect souvent assez régulier de celles de ce dernier pigment ; le pigment ocre bleuit par la réaction ferrocyanique et chlorhydrique qui ne permet pas de déceler la présence du fer dans le pigment palustre. Il n'est pas douteux d'ailleurs que le pigment palustre, résidu de la digestion des hématies par les parasites, ne renferme une forte proportion de fer. Chez deux individus morts de paludisme, E. Dutton a trouvé dans le foie une quantité de fer quintuple de la quantité normale et, dans la rate, une quantité décuple de la quantité fournie par une rate normale (2).

C'est en cherchant à me rendre compte du mode de formation du pigment dans le sang que je fus amené à constater qu'à côté des leucocytes mélanifères on trouvait d'autres éléments pigmentés qui jusqu'alors avaient été confondus avec des leucocytes mélanifères et qui n'étaient autres que des hématozoaires.

Dans la cachexie palustre, les lésions de la mélanémie sont beaucoup moins apparentes que dans le paludisme aigu. La rate est toujours considérablement augmentée de volume et de poids : de plus, au lieu d'être ramollie, comme dans le paludisme aigu, la rate a une consistance plus grande qu'à l'état normal.

L'hypersplénie s'accompagne souvent d'hépatite chronique et de néphrite.

Nous étudierons successivement les lésions du paludisme aigu et celles du paludisme chronique en faisant observer que ces lésions se combinent souvent de différentes manières : il n'est pas rare, par exemple, de voir un malade déjà cachectique succomber à des accès pernicioeux.

**1° Lésions anatomiques du paludisme aigu. — a. Sang. —** Le sang recueilli, soit dans le cœur, soit dans les vaisseaux, et

(1) A. LAVERAN, *Soc. de biol.*, 8 mai 1897.

(2) SAKHAROFF, *Arch. russes de path., de méd. clin. et de bactér.*, 1896, t. I, p. 157. — J. E. DUTTON, *The Journ. of Pathology and Bacteriology*, oct. 1898, t. V, p. 331.

examiné au microscope, contient des éléments pigmentés en plus ou moins grand nombre : leucocytes mélanifères ou éléments hyalins pigmentés qui ne sont autres que des éléments parasitaires plus ou moins déformés; si le sang est recueilli peu de temps après la mort, on reconnaît facilement les éléments parasitaires.

C'est dans la veine porte et dans les vaisseaux de la rate et du foie que les éléments pigmentés se trouvent en plus grand nombre.

**b. Rate.** — Il existe toujours une augmentation de volume et de poids de la rate, mais cette augmentation n'est pas toujours considérable. Chez les malades morts d'accès pernicieux ou de continue palustre, j'ai trouvé, comme poids moyen de la rate, 685 gr. (maximum 850 gr., minimum 400 gr.).

La forme de la rate est modifiée, les bords sont arrondis, l'organe tend à prendre une forme globuleuse, surtout dans les cas où le parenchyme est fortement ramolli.

La capsule est amincie, distendue, très friable; il arrive souvent que la seule action de saisir la rate pour la retirer de l'abdomen détermine la rupture de la capsule. La rupture spontanée de la rate a été observée quelquefois chez des malades atteints d'accès pernicieux; Maillot en cite un exemple (1).

La consistance de la rate est diminuée; le parenchyme est souvent réduit à l'état de bouillie, qui s'attache aux doigts et qui est entraînée facilement, lorsqu'on place l'organe sous un filet d'eau.

La coloration est caractéristique; au lieu de la teinte normale, d'un rouge foncé, la rate présente, aussi bien à la surface que dans les parties profondes, une coloration brunâtre que Maillot compare à celle du chocolat à l'eau. Cet aspect ne se rencontre que dans le paludisme aigu; la rate peut bien prendre, chez des individus qui ont succombé à d'autres affections, une teinte brunâtre, mais cette teinte est limitée à certaines parties superficielles et en rapport avec l'intestin, il s'agit d'une altération cadavérique.

Il est facile, en examinant au microscope une parcelle de la bouillie splénique, de s'assurer que la coloration brunâtre dépend d'une accumulation d'éléments pigmentés.

**c. Foie.** — Le foie est en général un peu augmenté de volume et de poids, mais dans une proportion bien moindre que la rate; sa forme est conservée, sa surface est lisse; sa consistance est généralement diminuée. La seule altération constante du foie consiste dans sa coloration anormale; le parenchyme a une teinte brunâtre, aussi bien dans les parties profondes qu'à la surface.

Sous l'influence des altérations cadavériques, le foie non palustre peut prendre, notamment dans les parties qui sont en rapport avec l'intestin, une coloration brunâtre analogue à celle qu'on trouve sur

(1) MAILLOT, *op. cit.*, p. 120.



les sujets morts d'accès pernicieux, mais alors cette teinte est limitée à certaines parties, et elle reste superficielle ; en incisant le foie, on constate que les parties profondes ont conservé leur teinte normale.

La vésicule biliaire renferme souvent une bile épaisse, très foncée en couleur.

Sur les coupes histologiques du foie on distingue de nombreux éléments pigmentés dans le réseau sanguin ; les altérations de la congestion sont plus ou moins marquées.

**d. Reins.** — Les reins ont généralement leur aspect normal ; ils ne présentent pas la teinte brunâtre caractéristique de la rate et du foie et l'examen histologique est nécessaire pour y constater la présence des corps pigmentés. Les petits vaisseaux renferment des éléments pigmentés identiques à ceux de la rate et du foie, mais en moins grand nombre ; c'est surtout au niveau des glomérules de Malpighi que s'arrêtent ces éléments (1).

Chez les sujets morts de fièvre bilieuse hémoglobinurique, les reins sont augmentés de volume et de poids ; on observe sous la capsule des ecchymoses et, sur les coupes, des hémorragies interstitielles (Pellarin, Barthélemy-Benoît).

**e. Tube digestif.** — Il ne présente en général aucune altération ; les plaques de Peyer sont intactes, à moins que le paludisme ne se soit compliqué de fièvre typhoïde, de même qu'il peut se compliquer de dysenterie ; on observe, dans ce dernier cas, les lésions caractéristiques de la dysenterie dans le gros intestin.

**f. Poumons.** — Ils sont sains d'ordinaire. On observe quelquefois les lésions de la congestion pulmonaire ou de l'hépatisation (pneumonie lobaire ou lobulaire). Comme partout ailleurs, on trouve des éléments pigmentés en plus ou moins grand nombre dans les vaisseaux.

**g. Muscles, cœur.** — Les muscles du tronc et des membres sont le plus souvent à l'état sain. La dégénérescence granulo-vitreuse est rare.

Le myocarde a son aspect normal ou bien il est flasque, pâle, et il présente, à un degré plus ou moins marqué, la teinte qui a été désignée sous le nom de *teinte feuille-morte*. Maillot, L. Laveran, Haspel, Dutroulau, L. Colin, Vallin ont insisté sur la décoloration et la flaccidité du cœur des sujets morts d'accès pernicieux.

Vallin a constaté, dans plusieurs cas, une altération histologique des fibres du cœur.

La décoloration du myocarde est due plus souvent à l'anémie qu'à la dégénérescence des fibres musculaires.

**h. Centres nerveux.** — Les méninges cérébrales et spinales sont d'ordinaire à l'état sain ; cependant, sur les sujets morts de

(1) J. EWING, *Amer. Journ. of the med. sc.*, oct. 1901, et *Public. of Cornell University med. college*, t. II, 1902. New-York.

fièvre pernicieuse délirante ou comateuse, il n'est pas rare d'observer une injection vive des méninges à la convexité du cerveau; à la suite d'un accès comateux très prolongé, on peut même observer les lésions de la méningite aiguë.

Lorsqu'on a dépouillé le cerveau de ses méninges, on constate en général que la substance grise des circonvolutions a une teinte d'un gris plus foncé qu'à l'état normal, ou bien une teinte violacée comparable à celle des fleurs de certains hortensias. Cette dernière coloration est le résultat de la pigmentation et de l'hyperémie des circonvolutions cérébrales.

La substance grise des noyaux centraux du cerveau, du bulbe et de la moelle épinière présente, comme celle des circonvolutions cérébrales, une teinte plus foncée qu'à l'état normal.

L'examen histologique des circonvolutions montre que les capillaires renferment des éléments pigmentés en grand nombre, d'où la teinte anormale de la substance grise; les éléments pigmentés se rencontrent aussi dans les petits vaisseaux de la substance blanche, mais, comme la substance blanche ne contient qu'un petit nombre de vaisseaux, sa couleur est beaucoup moins modifiée par la présence des corps pigmentés que celle de la substance grise riche en capillaires.

Sur les coupes montées dans le baume, on distingue souvent dans toute la longueur des capillaires un piqueté noir, régulier, formé de grains de pigment arrondis et de même grosseur. On dirait parfois, tant les corps pigmentés sont nombreux, que les vaisseaux du cerveau ont été injectés avec une substance hyaline tenant en suspension une matière noire pulvérulente (1).

Les corps pigmentés siègent toujours à l'intérieur des vaisseaux.

Il n'existe d'ordinaire aucune autre altération du cerveau.

Dans les vaisseaux capillaires du bulbe et de la moelle épinière, on constate également la présence d'éléments pigmentés sans autre altération.

**i. Système osseux.** — La moelle des os (vertèbres, côtes, sternum, etc.) présente une teinte brune caractéristique. Des coupes histologiques faites sur des fragments d'os décalcifiés dans l'acide pierique montrent que la moelle des os renferme un grand nombre d'éléments pigmentés identiques à ceux que l'on trouve sur les coupes de la rate et du foie.

## 2° Lésions anatomiques du paludisme chronique. —

**a. Sang.** — La masse du sang est diminuée; tous les organes, tous les tissus sont anémiés. L'examen histologique du sang pris dans le cœur ou dans les veines ne révèle pas toujours la présence des

(1) A. LAVERAN, *Nature parasit. des accidents de l'impaludisme*. Paris, 1881; *Traité des fièvres palustres*, 1884, et *Traité du paludisme*, 1898. — G. TIXI, *Medico-chirurg. Transact.*, 1898. — MARINESCO, *Soc. de biol.*, 18 mars 1899.

éléments pigmentés qu'on rencontre en si grand nombre dans le sang des individus morts d'accidents pernicieux.

*b. Rate.* — La rate est toujours augmentée de volume et de poids et l'hypersplénie atteint souvent des proportions considérables. La rate occupe parfois toute une moitié de la cavité abdominale, l'extrémité inférieure descendant jusque dans la fosse iliaque gauche, tandis que l'extrémité supérieure refoule le diaphragme. Il n'est pas rare que le poids de la rate atteigne ou dépasse un kilogramme.

La rate adhère souvent aux parties voisines, notamment au diaphragme. La forme de l'organe est conservée, les sillons normaux sont exagérés par suite de l'hypertrophie générale de l'organe. La consistance est notablement augmentée ; la rate, placée sur sa face convexe, ne s'affaisse pas et conserve sa forme.

La capsule est le plus souvent enflammée ; il existe des plaques blanches, fibreuses, de périssplénite, qui ont quelquefois 2 ou 3 millimètres, voire même un centimètre d'épaisseur. La capsule, très épaissie par places, a sur d'autres points son épaisseur normale, ce qui permet de comprendre que la périssplénite, loin de s'opposer aux ruptures de la rate, les favorise au contraire. Une des conditions les plus favorables à ces ruptures est l'adhérence de la rate au diaphragme, à cause des tiraillements qui en résultent.

Le parenchyme est dur, résistant ; sur les surfaces de section, on distingue les tractus blanchâtres formés par l'épaississement du tissu conjonctif.

Sur les coupes histologiques faites au niveau des plaques de périssplénite, on constate que ces plaques se composent de deux parties distinctes : 1° une partie superficielle, qui répond à la tunique péritonéale et qui est formée par un tissu fibreux très dense, à faisceaux parallèles ; dans l'intervalle des fibres on trouve des cellules plates en petit nombre ; 2° une partie profonde qui répond à la capsule fibreuse de la rate et qui se distingue de la partie superficielle par la présence de fibres élastiques et de faisceaux fibreux qui s'entrecroisent dans tous les sens, au lieu de présenter une stratification parallèle, comme à la superficie. Au milieu de ces faisceaux fibreux on trouve des éléments embryonnaires en plus ou moins grand nombre. En général l'épaississement de la capsule fibreuse est moins considérable que celui de la tunique péritonéale. De la face profonde de la capsule se détachent d'épais tractus fibreux qui s'enfoncent dans l'épaisseur du parenchyme ; d'autres tractus suivent les vaisseaux spléniques ; il y a, en un mot, un épaississement considérable de tout le squelette fibreux de la rate, dont la structure devient par suite plus apparente qu'à l'état normal.

Les veines sont dilatées, gorgées de sang et, au milieu des hématies, on distingue des éléments pigmentés en plus ou moins grand nombre. On trouve aussi du pigment en dehors des vaisseaux



et quelquefois jusque dans les cellules plates du tissu conjonctif.

La paroi des veinules est épaissie ; les cellules fusiformes de l'endothélium s'hypertrophient et se multiplient.

La pulpe splénique proprement dite, comprimée entre les tractus fibreux et les vaisseaux dilatés, n'occupe en réalité, sur ces rates énormes, qu'une petite place.

c. **Foie.** — Le foie est presque toujours malade chez les cachectiques palustres ; c'est même souvent l'altération du foie qui est chez eux la cause directe de la mort.

Les altérations sont celles de la congestion inflammatoire ou de la cirrhose. Dans la congestion, le foie est augmenté de volume et de poids ; sa forme est conservée ; sa surface est lisse ou légèrement bosselée ; sa coloration est d'un rouge plus foncé qu'à l'état normal ; on trouve souvent, à la surface, des plaques blanches de périhépatite. La consistance est augmentée ; le parenchyme présente une teinte uniforme d'un rouge sombre ; la partie périphérique des lobules a une teinte presque aussi foncée que la partie centrale.

Sur les coupes histologiques, on constate ce qui suit : la capsule du foie est en général épaissie ; les capillaires distendus par le sang compriment les travées des cellules hépatiques qui s'amincissent. Les noyaux des capillaires sanguins sont saillants et en voie de prolifération. Les espaces triangulaires élargis montrent des éléments embryonnaires en plus ou moins grand nombre.

La variété de cirrhose du foie qu'on rencontre le plus souvent dans le paludisme chronique est la cirrhose atrophique (1). Le foie, diminué de volume et de poids, est rétracté, déformé, globuleux ; la surface est inégale, mamelonnée ; au microscope on trouve les lésions ordinaires de la cirrhose atrophique : hyperplasie du tissu conjonctif formant des anneaux qui englobent un ou plusieurs lobules, atrophie des cellules hépatiques, néoformation de canalicules biliaires à la périphérie des lobules envahis par le tissu conjonctif, etc.

La cirrhose hypertrophique est beaucoup plus rare.

d. **Reins.** — Les reins sont souvent altérés. Comme pour le foie, on observe ou bien les lésions de la congestion inflammatoire, ou bien celles de l'inflammation chronique. Il s'agit le plus souvent de néphrites chroniques mixtes (2). Mais on peut aussi rencontrer des types bien tranchés de néphrite épithéliale ou de néphrite interstitielle.

e. **Poumons.** — Les poumons sont fréquemment le siège d'inflammations aiguës ou chroniques.

La pneumonie aiguë des cachectiques palustres se caractérise par

(1) LANCEREAUX, La cirrhose paludique (*Journ. de méd. interne*, 1<sup>er</sup> et 15 avril 1898).  
— GERAUDEL, Thèse Paris, 1902.

(2) KIENER, *Tribune médicale*, 1877.

des lésions qui rappellent la splénisation pulmonaire plutôt que l'hépatisation franche. Le parenchyme pulmonaire, d'un rouge foncé, résistant, privé d'air, présente à la coupe une surface unie, luisante, et non une surface granuleuse comme dans la pneumonie franche; on trouve souvent, au milieu du parenchyme induré, des noyaux noirâtres, hémorragiques. L'examen histologique montre que les alvéoles sont remplis d'éléments jeunes; les exsudats fibrineux sont très peu abondants, ce qui explique l'aspect particulier du poumon. Il existe en général du pigment en assez grande quantité le long des vaisseaux sanguins.

La pneumonie chronique, sans mélange de tuberculose, n'est pas très rare dans le paludisme chronique (Hescl, Lancereaux, Laveran).

Les altérations macroscopiques sont celles de la pneumonie chronique interstitielle ou induration grise, ardoisée, des auteurs (Andral, Grisolle, Charcot). Le parenchyme pulmonaire est induré, résistant, d'une teinte grisâtre, marbrée; le tissu pulmonaire transformé présente une résistance fibreuse au scalpel, et l'on distingue sur les coupes de nombreux tractus fibreux, blanchâtres. Les bronches sont souvent dilatées et ulcérées. Il n'y a pas trace de granulations tuberculeuses, ni de foyers caséux.

L'examen histologique permet de constater que les altérations portent principalement sur la trame conjonctive. L'endothélium des alvéoles pulmonaires se transforme en épithélium à cellules cylindriques (1).

**f. Cœur.** — On observe quelquefois les lésions de l'endocardite chronique chez d'anciens palustres, mais le paludisme est une maladie si fréquente dans certaines contrées que cette coïncidence n'a rien de surprenant et qu'elle n'implique nullement une relation de cause à effet entre le paludisme et les lésions cardiaques. La rareté des complications cardiaques dans le paludisme aigu semble prouver que, lorsqu'on rencontre les lésions de l'endocardite chronique chez d'anciens fébricitants, il s'agit presque toujours de lésions accidentelles.

**g. Voies digestives.** — Le tube digestif ne subit aucune altération du fait du paludisme, mais la dysenterie étant, en général, très commune dans les pays palustres, on comprend qu'il ne soit pas rare de trouver, à l'autopsie des cachectiques palustres, des altérations du gros intestin caractéristiques d'une dysenterie antérieure ou concomitante : pigmentation ou ulcération des follicules clos du gros intestin, cicatrices fibreuses, etc.

La péritonite partielle est fréquente autour de la rate et du foie.

Il n'existe, en général, aucune altération du *système nerveux* ni de l'*appareil locomoteur*.

(1) A. LAVERAN, *Soc. méd. des hôp.*, 26 déc. 1879.

**PATHOGÉNIE.** — La plupart des accidents du paludisme s'expliquent par l'altération du sang produite par les hématozoaires, par les troubles circulatoires et par l'irritation que la présence de ces parasites détermine dans les tissus.

Les hématozoaires vivent aux dépens des éléments normaux du sang. Les hématies envahies pâlisent de plus en plus, à mesure que les parasites se développent, et finissent par disparaître. On peut dire qu'aucune anémie, celle qui est la suite d'hémorragies exceptée, ne s'explique mieux que l'anémie palustre.

L'anémie est le symptôme le plus constant du paludisme; tous les auteurs qui ont décrit les accidents palustres ont insisté sur la rapidité avec laquelle elle se produit; il suffit de quelques accès graves pour rendre un malade méconnaissable, tant l'anémie est devenue profonde.

Certains malades s'anémient et tombent dans la cachexie sans avoir de fièvre, l'anémie constitue chez eux le symptôme principal de l'infection.

Frerichs, qui avait été frappé de l'abondance du pigment dans les capillaires du cerveau des sujets morts de fièvre pernicieuse, a émis le premier l'idée que la thrombose produite par l'accumulation du pigment jouait un rôle dans certains accidents du paludisme.

Cette opinion a été l'objet de vives critiques; il était difficile de comprendre comment des thromboses formées de pigment pouvaient se dissiper rapidement et donner lieu parfois à des accès intermittents; on objectait aussi l'action souvent efficace de la quinine qui s'accordait mal avec la théorie de la thrombose pigmentaire.

Le fait que le thrombus est formé, non de poussières inertes, mais d'éléments parasitaires, permet de comprendre que l'obstruction puisse se dissiper assez rapidement, ce qui d'ailleurs n'est pas toujours le cas, et que la quinine puisse agir.

Les paralysies et l'aphasie transitoires qui s'observent quelquefois pendant les paroxysmes de fièvre s'expliquent bien par des obstructions temporaires de certains départements vasculaires du cerveau.

Les hémorragies capillaires qu'on observe quelquefois dans le cerveau des sujets morts d'accès pernicieux paraissent relever de la même cause.

L'obstruction des capillaires par les hématozoaires n'est pas une hypothèse, c'est un fait facile à constater, surtout lorsqu'on examine les capillaires cérébraux des sujets qui ont succombé à des accès pernicieux à forme délirante ou comateuse.

Bignami a constaté, chez des sujets morts d'accès pernicieux cholériformes, des thromboses parasitaires étendues des muqueuses intestinale et gastrique.

On conçoit facilement que la présence des hématozoaires provoque des hyperémies, des congestions viscérales et des inflammations.



Lorsque les malades guérissent rapidement, les organes congestionnés reprennent vite leur volume. A la longue, l'irritation produite par la présence des parasites et par les congestions répétées qui en sont la suite se traduit par des phlegmasies chroniques dont le siège d'élection est naturellement dans les viscères qui servent plus spécialement d'habitat aux parasites.

C'est ainsi que la rate présente constamment chez les anciens palustres des altérations inflammatoires : splénite interstitielle, péri-splénite. L'hépatite, la néphrite et la pneumonie chroniques viennent ensuite par ordre de fréquence.

Les lésions de l'inflammation chronique, une fois constituées dans un viscère, peuvent persister et même s'aggraver après guérison du paludisme. La cirrhose du foie ou la néphrite chronique d'origine palustre continuent à évoluer chez des malades qui depuis longtemps n'ont plus d'accès de fièvre.

La présence des hématozoaires dans les petits vaisseaux des centres cérébro-spinaux fournit une explication satisfaisante des symptômes nerveux : céphalalgie, rachialgie, délire, convulsions, coma (accès pernicieux).

Le frisson initial des accès est essentiellement un phénomène nerveux ; quant à l'élévation rapide de la température, les notions que nous avons sur la physiologie de la moelle nous permettent aussi de l'attribuer à l'irritation de cet organe (1).

On pouvait supposer que l'accès de fièvre était produit par une toxine élaborée par les hématozoaires. Les recherches faites pour constater l'existence de cette toxine dans le sang, au moment des accès, n'ont donné que des résultats négatifs (2).

Dans la filariose on peut observer des accès de fièvre identiques à ceux du paludisme.

L'intermittence est bien loin de constituer un caractère pathognomonique du paludisme.

A côté des intermittentes dont le type est régulier, on observe souvent, surtout dans les pays chauds, où le paludisme règne avec intensité, des continues palustres, des fièvres irrégulières, des cachexies d'emblée, des intermittentes à type variable, etc.

D'autre part, l'intermittence a été notée dans des névralgies qui n'étaient pas d'origine palustre et même dans la névrite traumatique (Weir Mitchell).

La fièvre hectique des tuberculeux est une intermittente quoti-

(1) LIKHATSCHEFF et AVROROFF ont fait des expériences calorimétriques intéressantes sur une malade atteinte de fièvre tierce (*Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900 ; *Sect. de pathol. gén.*).

(2) CELLI, *La malaria secondo le nuove ricerche*. Roma, 1899, p. 39. L'auteur a inoculé dans les veines, à de jeunes enfants, du sérum provenant de saignées faites au début d'accès palustres ; il n'a jamais réussi à provoquer ainsi un véritable accès de fièvre, même avec de fortes doses de ce sérum.

dienne, seulement les paroxysmes se produisent le soir et résistent à l'emploi des sels de quinine, contrairement à ce qui a lieu dans la quotidienne palustre.

Certaines affections du foie provoquent également des accidents intermittents (1).

Les traumatismes de la rate, chez les sujets indemnes de paludisme et vivant loin des foyers palustres, peuvent donner lieu à des accès de fièvre périodiques (2). La connaissance de ce fait est importante, car, chez les palustres, c'est la rate qui, de tous les viscères, est le plus lésé par la présence des parasites. Les observateurs qui ont examiné le sang de la rate sur des malades atteints de paludisme ont constaté que les éléments parasitaires s'y trouvaient en bien plus grand nombre que dans le sang recueilli à la périphérie; Councilman a réussi, seize fois sur vingt et une, à constater dans le sang de la rate les flagelles qui sont bien plus rares dans le sang obtenu par la piqure d'un doigt.

L'anatomie pathologique montre aussi que la rate est l'habitat de prédilection de l'hématozoaire; que la mort survienne, dans le paludisme, à la suite d'accidents aigus ou par le fait de la cachexie, c'est toujours la rate qui présente les lésions les plus profondes.

La première idée qui se présente à l'esprit, pour expliquer les intermittentes palustres, est que les hématozoaires développés dans la rate se répandent à certains moments dans la circulation générale et donnent lieu alors aux paroxysmes fébriles, ou bien qu'il se produit des générations successives de ces parasites.

La filariose et la fièvre récurrente fournissent des exemples très curieux de parasites qui ne se montrent que d'une manière intermittente dans la grande circulation.

Pendant le jour, les embryons de *Filaria nocturna* se réfugient dans les vaisseaux profonds; c'est seulement le soir que ces parasites apparaissent dans les petits vaisseaux sous-cutanés.

Chez les malades atteints de fièvre à rechute, on n'observe les spirilles dans le sang périphérique que pendant les paroxysmes fébriles; dans les intervalles d'apyrexie, les spirilles ne se trouvent plus que dans la rate.

C'est un peu avant les paroxysmes fébriles et au début de ces paroxysmes que les hématozoaires du paludisme se montrent en plus grand nombre dans le sang des capillaires périphériques. On est donc fondé à dire qu'il existe un rapport direct entre les paroxysmes fébriles du paludisme et la pullulation des hématozoaires, mais l'apparition et la disparition des parasites ne concordent pas assez

(1) J. CYR, *Arch. gén. de méd.*, 1883.

(2) VERNEUIL, *Du paludisme au point de vue chirurgical*, 1883, p. 4. — MATHON, *Th. de Paris*, 1876.

exactement avec les paroxysmes et avec les intervalles d'apyrexie pour expliquer l'intermittence.

Les hématozoaires ne disparaissent pas toujours de la grande circulation après les accès ; il m'est arrivé de les rencontrer en abondance, et avec leurs formes les plus caractéristiques, dans les intervalles d'apyrexie.

L'existence de parasites différents pour la tierce, la quarte et pour les fièvres irrégulières fournit une explication commode des différents types, mais une autre difficulté se présente alors : la transformation assez commune de ces types.

On a vu plus haut que la pluralité des parasites du paludisme n'était pas démontrée et que l'existence d'un seul hématozoaire polymorphe était au contraire probable.

Le degré d'irritabilité du système nerveux, variable avec les individus et avec la date de l'infection, paraît jouer un rôle important dans la détermination du type de la fièvre. S'agit-il d'un individu vigoureux qui a la fièvre pour la première fois, le système nerveux réagit fortement contre un agent morbide auquel il n'est pas habitué, on observe une fièvre continue ou tout au moins une quotidienne. Le malade est-il anémié, affaibli par plusieurs atteintes de fièvre ; le système nerveux étant devenu moins impressionnable, c'est une fièvre intermittente qui se produit.

L'organisme s'accoutume à la présence des hématozoaires et réagit de moins en moins ; chez les individus qui habitent depuis longtemps les pays palustres ou qui ont eu plusieurs atteintes de paludisme, les accès sont en général rares et légers, tandis que chez les nouveaux venus les réactions fébriles sont très fortes.

**DIAGNOSTIC.** — Le diagnostic du paludisme est souvent difficile ; la preuve en est qu'à côté des manifestations cliniques dont la nature ne fait doute pour personne, on en trouve d'autres qui n'occupent qu'une place discutée dans le cadre du paludisme. D'après certains observateurs, il ne faudrait voir pour ainsi dire dans les maladies des pays chauds que des formes variées de l'endémie palustre ; d'autres, au contraire, ont cherché à restreindre le domaine du paludisme au profit des affections climatiques.

Si, jusqu'à ce jour, ces questions ont donné lieu à tant de controverses, c'est qu'on manquait d'un critérium pour juger de la nature des accidents qu'on observait. Ce criterium, nous le possédons aujourd'hui : il est fourni par la présence de l'hématozoaire du paludisme. L'examen du sang n'indique pas seulement le diagnostic ; il fournit, en outre, des renseignements sur l'intensité de l'infection palustre et il permet quelquefois de prévoir des rechutes. On ne saurait trop recommander aux médecins qui sont appelés à exercer en pays palustre de se familiariser avec l'étude du sang au microscope, étude facile du reste et qui ne demande que de la patience ; c'est



ainsi qu'on arrivera à bien délimiter le paludisme et à le traiter méthodiquement.

J'ai dit comment il fallait procéder à l'examen du sang (p. 23), je n'y reviendrai pas ici.

Si cet examen révèle l'existence des hématozoaires, le diagnostic est fait ; si l'examen est ou paraît être négatif, il faut se garder d'être aussi affirmatif. La recherche des hématozoaires est en effet difficile, lorsque ces parasites sont en petit nombre dans le sang périphérique. Il ne faut donc pas négliger l'étude des autres données du problème.

La provenance des malades, leur profession, leurs antécédents morbides, l'époque de l'année dans laquelle on se trouve, fournissent des indications précieuses.

Un médecin qui pratique en pays palustre apprend vite à connaître les principaux foyers du paludisme, ceux qui donnent lieu aux accidents les plus graves.

La connaissance de la profession, des occupations habituelles ou accidentelles des malades a aussi une grande importance. Si le malade est employé au dessèchement d'un marais, à des travaux de terrassement ou de culture, s'il s'agit d'un jardinier ou d'un moissonneur, d'un voyageur, d'un chasseur ou d'un soldat qui a traversé des localités insalubres, les probabilités sont en faveur du paludisme ; au contraire, si le malade a des occupations qui le retiennent à la ville, s'il est employé dans un magasin ou dans un bureau, il y a peu de chances pour que l'affection dont il est atteint soit de nature palustre.

Dans la plupart des contrées palustres, les fièvres ne règnent que pendant une partie de l'année, dite *période endémo-épidémique*, et en dehors de cette période il est très rare de voir survenir des fièvres de première invasion ; c'est là une source d'information d'autant plus précieuse que les fièvres palustres graves, les continues, les fièvres compliquées d'accidents pernicioeux, dont le diagnostic est particulièrement difficile, ne s'observent que pendant cette période.

La connaissance des antécédents morbides est d'un grand secours ; si un fébricitant a eu antérieurement une ou plusieurs atteintes de fièvre intermittente, il y a des chances sérieuses pour que les accidents qu'il présente relèvent du paludisme.

Les accès pernicioeux ne se développent presque jamais d'emblée ; il est donc important, étant donné un malade atteint d'accidents graves, de s'enquérir si ce malade a eu déjà quelques accès de fièvre.

L'existence antérieure d'accès de fièvre ne fournit toutefois qu'une présomption ; le médecin qui rapporterait au paludisme tous les accidents qui surviennent chez d'anciens fébricitants aurait de nombreux mécomptes.

Le facies des malades qui ont des fièvres palustres graves est quelquefois caractéristique : la pâleur cireuse de la face et sa teinte terreuse permettent presque de faire le diagnostic à distance, comme l'a dit Bailly (1). Mais il serait imprudent d'attribuer une trop grande importance à ce signe qui fait souvent défaut ; chez les individus qui sont malades depuis peu, la face est injectée, animée, vultueuse, ou bien la physionomie exprime la stupeur comme dans la fièvre typhoïde à forme adynamique.

La marche de la fièvre est caractéristique dans les formes intermittentes. Lorsqu'un malade a tous les jours, tous les deux jours ou tous les trois jours, un accès de fièvre revenant presque à la même heure, le plus souvent de minuit à midi, il est difficile de méconnaître une intermittente palustre ; encore ne faut-il pas faire ce diagnostic trop légèrement.

Dans tous les cas où l'état du malade n'est pas assez grave pour nécessiter une intervention immédiate, il est bon de constater les accès de fièvre à l'aide du thermomètre avant d'intervenir, à moins, bien entendu, que l'examen du sang n'ait révélé l'existence de l'hématozoaire, auquel cas on peut agir immédiatement, le diagnostic n'étant pas douteux.

Les malades méconnaissent souvent les accès de fièvre qui ne s'accompagnent ni de frisson ni de sueurs, et qui sont réduits au stade de chaleur.

Dans les continues palustres, le tracé thermique n'a pas une aussi grande importance diagnostique, car il diffère peu de celui d'un grand nombre de pyrexies ou de phlegmasies qui s'accompagnent d'une fièvre continue. J'ai constaté quelquefois des rémissions vespérales dans la continue palustre, chose rare dans les autres pyrexies et dans les phlegmasies ; on peut dire aussi que les tracés des continues palustres se font souvent remarquer par leur irrégularité.

Existe-t-il toujours de la fièvre chez les malades atteints d'accidents pernicieux ?

Je crois que les accidents pernicieux se produisent toujours dans le cours d'un accès de fièvre ou d'une continue, et que l'élévation de la température est constante, au moins au début des accès pernicieux ; mais il peut arriver qu'à la fin d'un accès algide ou cholérique la température des parties centrales tombe à la normale ou même au-dessous ; je ne parle pas de la température des parties périphériques, qui est toujours abaissée dans ces cas.

Il se produit dans l'état des malades atteints d'accidents pernicieux des changements plus rapides que dans aucune autre maladie. On a quitté un fébricitant qui présentait un état typhoïde bien marqué,

(1) BAILLY, *op. cit.*, p. 491.

qui délirait ou qui était plongé dans le coma ; on se demande avec inquiétude si ce malade passera la nuit et le lendemain on trouve un homme affaibli sans doute, mais sans fièvre et dont l'intelligence est intacte.

L'herpès facial est commun dans les fièvres palustres ; on ne le rencontre avec la même fréquence que dans la fièvre éphémère et dans la pneumonie ; l'urticaire est plus rare et a, par conséquent, moins d'importance au point de vue du diagnostic.

On ne rencontre jamais de taches rosées dans les fièvres palustres ; l'apparition de taches rosées dans un cas de fièvre continue de nature douteuse peut donc trancher la question en faveur de la fièvre typhoïde.

L'hypersplénie est, sans contredit, un des signes les plus importants du paludisme, mais dans les formes récentes elle est souvent peu marquée ; la rate déborde peu ou point les fausses côtes, la percussion indique une zone de matité qui n'est pas toujours supérieure à celle qu'on trouve dans les maladies infectieuses, la fièvre typhoïde par exemple. C'est seulement chez les malades qui ont eu plusieurs atteintes de fièvre ou qui sont arrivés à la cachexie que l'hypersplénie prend la valeur d'un signe pathognomonique.

La rapidité avec laquelle la fièvre et les accidents graves qui peuvent la compliquer se dissipent sous l'influence de la médication quinique est donnée par tous les auteurs comme un bon signe du paludisme ; le précepte *naturam morborum curationes ostendunt* trouve, en effet, ici une application très juste. Il faut bien savoir toutefois que les fièvres palustres ne cèdent pas toujours aux premières doses de quinine ; les continues palustres persistent quelquefois pendant trois ou quatre jours, malgré l'emploi à haute dose de la quinine.

Si des accidents graves survenus chez un malade qui a séjourné dans un milieu palustre cèdent facilement à la quinine, il y a des probabilités pour que ces accidents soient de nature palustre, mais il peut se faire que la disparition des accidents soit le fait de la marche naturelle de la maladie et non la conséquence de la médication quinique ; on s'exposerait à de graves erreurs si l'on attribuait au paludisme toutes les fièvres et tous les accidents qui paraissent céder à la quinine.

La tendance aux rechutes est un excellent caractère des fièvres palustres. Si un malade qui a eu une fièvre mal caractérisée, de nature douteuse, est pris à quelque temps de là d'accès intermittents, on peut en conclure, presque à coup sûr, que sa première fièvre était aussi de nature palustre ; si, au contraire, il n'y a pas de rechute, on devra admettre qu'il s'agissait probablement d'une fièvre typhoïde, d'un embarras gastrique fébrile ou de toute autre maladie ne relevant pas du paludisme.



**DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.** — Rien ne ressemble plus à un accès de fièvre intermittente un peu prolongé qu'une fièvre éphémère; dans les deux cas, l'ascension thermique et la défervescence se font très rapidement, dans les deux cas il se produit souvent de l'herpès labial. Le frisson initial et le stade de sueurs sont, en général, plus marqués dans l'accès palustre que dans la fièvre éphémère, mais nous savons que c'est là une règle qui souffre de nombreuses exceptions, et que l'accès de fièvre intermittente peut être réduit au stade de chaleur. Les conditions dans lesquelles la maladie s'est produite peuvent faire incliner le diagnostic d'un côté ou de l'autre; il est certain que, si l'on est en pays palustre, pendant la période endémo-épidémique, on aura des chances de tomber juste en diagnostiquant une fièvre palustre; ce diagnostic sera au contraire improbable si l'on observe dans une contrée où les fièvres sont rares, ou bien si, en pays palustre, on a affaire à un malade qui est atteint de fièvre pour la première fois en dehors de la période endémo-épidémique.

Si l'on n'a pas recours à l'examen du sang, qui seul peut permettre de distinguer immédiatement la fièvre éphémère de l'accès palustre, le meilleur moyen d'arriver à un diagnostic exact est d'attendre avant de prescrire le sulfate de quinine et d'observer la marche de la fièvre. S'il s'agit d'une éphémère, la fièvre tombe et la défervescence se maintient, la guérison est rapide; l'apyrexie qui suit l'accès palustre n'est, au contraire, que temporaire, de nouveaux accès ne tardent pas à se produire.

L'embarras gastrique prend souvent dans les pays chauds une gravité beaucoup plus grande que dans les pays froids ou tempérés; il s'accompagne d'une fièvre qui persiste pendant plusieurs jours; d'autre part, dans la continue palustre, il y a toujours complication d'embarras gastrique, et on s'explique que, dans certaines fièvres des pays chauds, on ait de la peine à faire la part du climat et celle du paludisme.

C'est ainsi que quelques observateurs ont été conduits à décrire des *fièvres climatiques* indépendantes du paludisme, tandis que d'autres rapportaient au paludisme toutes les fièvres des pays chauds.

Jacquot, qui a plaidé avec beaucoup de conviction et de talent la cause des fièvres climatiques, a proposé de diviser les fièvres des pays chauds en trois classes : fièvres palustres, fièvres climatiques, fièvres mixtes, c'est-à-dire dans la pathogénie desquelles l'influence climatique et l'action du paludisme s'associent dans des proportions variables (1).

La chaleur extérieure joue certainement un rôle dans la pathogénie et la marche des fièvres des pays chauds, mais ce rôle se réduit à celui de cause occasionnelle, adjuvante ou aggravante. Les données

(1) JACQUOT, *Ann. d'hyg. publ.*, 1854-1856.

fournies par l'examen histologique du sang ont fait rentrer définitivement dans le cadre du paludisme les fièvres dites *climatiques* ou *d'acclimatation* (1).

Le diagnostic des fièvres palustres compliquées d'ictère soulève plusieurs problèmes intéressants.

Nous avons vu plus haut qu'on discutait encore sur la nature de la fièvre bilieuse hémoglobinurique; on discute également sur la nature de la fièvre bilieuse inflammatoire des Antilles, que les uns mettent au nombre des affections palustres (Dutroulau), tandis que d'autres en font une forme atténuée de la fièvre jaune (Béranger-Feraud).

L'hépatite aiguë diffuse peut s'accompagner d'une fièvre continue très vive et d'ictère; comme elle s'observe dans les pays chauds où le paludisme est endémique, on conçoit qu'il soit facile de la confondre avec une bilieuse palustre. L'hépatite aiguë diffuse est heureusement très rare. Chez les malades atteints de cette affection, le foie est douloureux spontanément et à la pression, il est en général augmenté de volume, tandis que la rate n'est pas hypertrophiée; enfin la fièvre ne cède pas à la quinine.

L'examen histologique du sang permettra de séparer la bilieuse palustre de l'hépatite aiguë diffuse généralisée, ainsi que de l'hépatite parenchymateuse aiguë ou ictère grave.

Nous avons eu déjà l'occasion de dire combien étaient grandes les ressemblances symptomatiques de la fièvre typhoïde et de la continue palustre et combien le diagnostic différentiel de ces deux espèces morbides était difficile; ce diagnostic présente cependant, en dehors de son importance nosologique, un grand intérêt pratique, car les indications thérapeutiques sont très différentes dans ces deux maladies.

On a dit que chez le typhoïdique on constatait de la sensibilité à la pression dans la fosse iliaque droite, tandis que chez le palustre il y avait de la sensibilité à la pression dans la région splénique, au-dessous des fausses côtes gauches; on a dit aussi que dans le paludisme l'hypersplénie était plus marquée que dans la fièvre typhoïde; ces signes sont tout à fait insuffisants dans la pratique.

On peut observer dans la continue palustre de la diarrhée, du gargouillement, voire même de la sensibilité à la pression dans la fosse iliaque droite. Chez les malades atteints de fièvre typhoïde, il peut y avoir, au contraire, constipation, et la sensibilité abdominale n'est ni constante ni toujours exactement localisée dans la fosse iliaque droite. Quant à l'hypersplénie, elle n'est pas toujours plus marquée dans la continue palustre que dans la fièvre typhoïde.

Les taches rosées lenticulaires font assez souvent défaut dans les fièvres typhoïdes les plus authentiques, et elles ne se montrent que vers le huitième jour de la maladie.

(1) VAN CAMPENHOUT, Communiqué au Congrès internat. de méd., Paris, 1900 (*Sect. de méd. trop.*).

La séro-réaction (Voy. *Fièvre typhoïde*) n'est pas d'un grand secours pour ce diagnostic différentiel qui, en raison de l'urgence d'instituer le traitement convenable, doit être fait dans les premiers jours de la maladie.

L'examen histologique du sang rend les plus grands services.

En dehors de l'examen du sang, le seul moyen de résoudre ce problème consiste à prescrire la quinine à forte dose. S'il s'agit d'une continue palustre, la fièvre tombe au bout de deux ou trois jours: si la fièvre persiste le quatrième jour de l'entrée à l'hôpital, alors que le malade a déjà pris 5 à 6 grammes de sulfate de quinine, on peut en conclure, presque à coup sûr, qu'on a affaire à une fièvre typhoïde ou à quelque autre maladie étrangère au paludisme.

La convalescence de la continue palustre est plus rapide que celle de la fièvre typhoïde, mais elle est souvent contrariée par des rechutes; la fièvre prend alors un type franchement intermittent, ce qui achève de caractériser la maladie.

La fièvre de Malte a une durée de 60 à 70 jours; elle résiste à la quinine et l'examen du sang ne révèle pas l'existence des hématozoaires (1); on trouve dans la rate un microcoque, *M. melitensis* (Bruce).

La trypanosomiase humaine et la filariose qui règnent dans une grande partie de l'Afrique équatoriale donnent lieu à des accès fébriles comparables à ceux du paludisme, mais ces accès sont toujours irréguliers et l'examen du sang permet de trancher ces questions de diagnostic (2).

Leishman et Donovan ont fait connaître une maladie commune aux Indes, confondue jusqu'ici avec le paludisme, qui s'accompagne de fièvre rémittente avec hypersplénie. Le parasite qui produit cette maladie, désignée dans certaines régions de l'Inde sous le nom de *Kala-Azar*, est voisin à la fois des *Piroplasma* et des *Trypanosoma*. Cette maladie a été observée également en Chine, en Arabie et en Tunisie.

Dans les cas où l'examen du sang ne révèle pas l'existence des hématozoaires du paludisme, bien que les malades présentent de la fièvre avec une hypersplénie souvent énorme, il est indiqué de ponctionner la rate et de rechercher, dans les quelques gouttes de sang obtenues par la ponction, les corps très caractéristiques décrits par Leishman et Donovan (3).

(1) BRUCE, *The practitioner*, sept. 1887, et *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 289. — HUGHES, *Ibid.*, 1893, p. 628, et *Journ. of trop. med.*, mars 1899, p. 210.

(2) Voy. *Trypanosomiase humaine et Filariose*.

(3) LEISHMAN, *Brit. med. Journ.*, 30 mai et 21 novembre 1903. — DONOVAN, *Ibid.*, 11 juillet et 28 novembre 1903. — A. LAVERAN et F. MESNIL, *Acad. des sc.*, 7 décembre 1903 et 25 janv. 1904. — R. ROSS, *Brit. med. Journ.*, 14, 21 et 28 nov. 1903. — P. MANSON et LOW, *Brit. med. Journ.*, 23 janv. 1904, p. 183. — MARCHAND et LEDINGHAM, *Centraltbl. f. Bakter.*, 1 Abteil., Originale, t. XXXV, p. 594. — CHRISTOPHERS, *Scientif. mem. by officers of the med. a. sanit. Depart. of the gov. of*



Lorsque, pendant le cours d'une fièvre intermittente bien caractérisée, il se produit du délire, de l'algidité ou du coma, il est facile de diagnostiquer un accès pernicieux délirant, algide ou comateux mais les choses ne se passent pas ainsi, en général; la plupart des malades atteints d'accidents pernicieux sont dans un état très grave quand le médecin est appelé à les voir, et l'on n'a que des renseignements vagues ou inexacts sur les antécédents morbides et sur les débuts de la maladie.

Un malade qui délire ou qui est plongé dans le coma est apporté à l'hôpital; s'agit-il d'une méningite, d'une insolation, d'accidents alcooliques, ou bien faut-il admettre l'existence d'un accès pernicieux? Telles sont les questions assez embarrassantes que le praticien doit résoudre. Le délire et le coma ont les mêmes caractères dans la méningite, dans l'insolation, dans l'alcoolisme et dans les accès pernicieux; l'hypersplénie n'est pas toujours assez marquée pour être caractéristique; des palustres peuvent d'ailleurs être atteints d'alcoolisme, d'insolation ou de méningite et l'hypersplénie la mieux constatée n'exclut pas ces maladies. Les vomissements, l'odeur alcoolique n'excluent pas davantage l'idée d'accidents pernicieux qui peuvent coïncider avec un excès alcoolique.

La provenance des malades fournit une indication très utile, mais insuffisante.

L'examen du sang peut seul permettre, dans ces cas, d'arriver à un diagnostic rapide et précis; cet examen mérite d'autant mieux de passer dans la pratique médicale des pays chauds, que les éléments parasitaires se rencontrent d'ordinaire en grand nombre dans le sang des malades atteints d'accès pernicieux et que, par suite, leur recherche est facile dans ces cas.

On a, dans les pays palustres, une grande tendance à expliquer par des accès pernicieux tous les accidents graves dont la cause n'est pas apparente; beaucoup de ces diagnostics sont erronés; à plus forte raison faut-il n'accueillir qu'avec réserve le diagnostic d'accès pernicieux lorsqu'il s'agit de malades qui vivent en dehors des foyers endémiques, et qui n'ont jamais présenté d'accès de fièvre.

Le fait que les accidents se dissipent à la suite de l'administration de la quinine ne saurait être accepté comme une preuve décisive de la nature palustre de la maladie; il peut se faire, en effet, qu'il n'y ait là qu'une simple coïncidence.

Le coup de chaleur (*heat apoplexy*) a été confondu plus d'une fois avec des accès pernicieux; le diagnostic différentiel de ces affections, très difficile autrefois, est facile aujourd'hui pour les médecins qui savent faire l'examen du sang. Il ne pourrait y avoir de doute que

*India. Calcutta, 1904. — L. ROGERS, Quarterly Journ. of microsc. sc., novembre 1904, p. 367.*

si les accidents du coup de chaleur se produisaient chez un palustre.

Les accès pernicioeux cholériformes peuvent être confondus avec des cholérines simples et avec le choléra, dans les pays où le choléra est endémique ou épidémique; ici encore l'examen du sang rendra de grands services.

La dysenterie aiguë s'accompagne souvent de fièvre, alors même qu'il n'existe aucune complication de paludisme. C'est là un fait intéressant qui paraît avoir échappé aux auteurs qui ont décrit la fièvre dysentérique et la pernicioeuse dysentérique au nombre des manifestations du paludisme. Chez des malades atteints de dysenterie aiguë, sans mélange de paludisme, j'ai vu souvent la fièvre osciller entre 38° et 38°,5 le matin, 39° et 39°,5 le soir; ce chiffre de 39°,5 est rarement dépassé. La durée de la fièvre est variable; tantôt la défervescence se fait au bout de trois ou quatre jours, tantôt la fièvre se prolonge pendant une dizaine de jours, très rarement au delà de ce terme, à moins de complications telles que : abcès du foie, parotidites, etc.

La péritonite par perforation survenant chez un malade atteint de fièvre typhoïde ambulatoire ou de dysenterie grave peut simuler un accès pernicioeux algide.

Une crise de gastralgie ou de coliques hépatiques peut faire croire à un accès pernicioeux gastralgique.

L'urémie à forme comateuse ou convulsive a quelque ressemblance avec les accès pernicioeux comateux ou convulsifs; la présence d'albumine dans les urines et les autres signes d'une néphrite, ainsi que l'abaissement de température qui s'observe en général dans l'urémie, mettront sur la voie du diagnostic. La provenance des malades, leurs antécédents morbides, la marche des accidents fournissent des signes importants, mais c'est encore l'examen du sang qui permet de résoudre le plus sûrement ces questions de diagnostic.

Les accès de fièvre symptomatiques de la pyohémie, ceux qui se produisent dans le cours des suppurations internes et en particulier des abcès du foie, ceux encore qui s'observent à la suite du cathétérisme et dans la lithiase biliaire ou urinaire, sont identiques aux accès de l'intermittente palustre; dans tous ces cas, l'accès de fièvre présente les trois stades classiques de frisson, de chaleur et de sueurs, mais les accès palustres se distinguent, en général, par la régularité avec laquelle ils reviennent tous les jours, tous les deux jours ou tous les trois jours, et par leur prédilection marquée pour les heures matinales.

Les accès de fièvre de la pyohémie éclatent à des intervalles irréguliers et aux heures les plus variées.

La fièvre symptomatique de la tuberculose, souvent confondue avec le paludisme, présente une intermittence assez régulière, mais

les paroxysmes ont lieu le soir. L'hypersplénie fait défaut chez les tuberculeux, des localisations pulmonaires ne tardent pas en général à se produire, enfin la fièvre tuberculeuse ne cède pas à la quinine.

Chez les malades atteints d'abcès du foie, l'hypocondre droit est souvent douloureux, le foie est augmenté de volume, et dans quelques cas la palpation permet de reconnaître la tumeur formée par l'abcès; ces signes sont, à vrai dire, très obscurs et même manquent complètement lorsque les abcès se sont développés dans la partie centrale du foie ou à sa face convexe. Il existe ou il a existé presque toujours de la dysenterie; enfin on peut avoir recours à l'examen du sang.

Chez les malades atteints de filariose, on observe assez souvent des accès de fièvre qui sont semblables à ceux du paludisme, mais qui reviennent d'une façon irrégulière. L'examen histologique du sang est ici indispensable.

Les personnes qui habitent les pays chauds s'anémient en général au bout de quelque temps; cette anémie a une marche très lente et elle n'atteint jamais les mêmes proportions que dans le paludisme. L'hypersplénie, toujours marquée dans l'anémie palustre, alors même qu'il n'y a pas d'accès de fièvre, fait toujours défaut dans l'anémie simple.

Graves appelle l'attention sur une fièvre nerveuse qui peut être confondue avec la fièvre intermittente. Cette fièvre, qui se produit toujours chez les femmes anémiques et nerveuses, prend parfois un type intermittent assez régulier; elle cède aux antispasmodiques et non à la quinine (1).

La leucémie splénique peut être confondue avec la cachexie palustre; dans les deux maladies l'hypersplénie est souvent énorme. La provenance des malades, les antécédents morbides, l'existence antérieure d'une et le plus souvent de plusieurs atteintes de fièvre intermittente chez les cachectiques palustres, enfin et surtout l'examen histologique du sang permettront de trancher cette question. S'il s'agit d'un leucémique, on constatera facilement que le nombre des leucocytes du sang est fortement augmenté; dans la cachexie palustre, bien que l'hypersplénie atteigne souvent les mêmes proportions que dans la leucémie splénique, il est rare que le chiffre des leucocytes dépasse le chiffre normal.

Les états morbides qui ont été décrits sous les noms de *splénomégalie primitive*, d'*anémie splénique*, de *maladie de Banti*, de *pseudo-leucémie infantile* (2), peuvent être confondus facilement avec le

(1) GRAVES, Leçons de clinique. Voyez aussi : DEBOVE, *Soc. méd. des hôp.*, 13 février 1885. — HANOT et BOIX, *Ibid.*, 28 avril 1893. — GUINON, *Ibid.*, 14 nov. 1902.

(2) BRUHL, De la splénomégalie primitive (*Arch. gén. de méd.*, juin 1891). — DEBOVE et BRUHL, *Soc. méd. des hôp.*, 28 juillet 1892. — PICOV et RAMOND, *Arch. de méd. expér.*, 1896, p. 168. — MARAGLIANO, *La clinica moderna*, 6 juillet 1898. — OSLER, *The amer. Journ. of med. sc.*, janv. 1900.



paludisme; l'anémie et l'hypersplénie sont en effet des caractères communs à ces états morbides et au paludisme.

Le fait que le malade n'a pas séjourné dans un pays palustre et l'absence de fièvre intermittente dans les antécédents sont des présomptions sérieuses en faveur d'une maladie non palustre. L'examen histologique du sang devra être fait avec soin; s'il révèle l'existence de l'hématozoaire du paludisme, cela tranchera la question, mais on se rappellera que, chez les palustres qui n'ont pas eu d'accès de fièvre depuis quelque temps, les hématozoaires sont souvent absents du sang de la grande circulation.

Dans la maladie de Banti, l'hypersplénie se complique, à la dernière période, de cirrhose du foie, d'ascite et d'hémorragies gastro-intestinales très rares chez les palustres.

Les effets, favorables ou non, de la médication quinique peuvent être utilisés pour le diagnostic.

La rate est augmentée de volume dans les cirrhoses du foie et chez les sujets dont les viscères sont atteints de dégénérescence amyloïde; le diagnostic différentiel avec le paludisme est en général facile dans ces cas, en raison des antécédents morbides et de la marche de la maladie.

La rate très hypertrophiée, déplacée et engagée dans le petit bassin a été confondue plusieurs fois avec une tumeur de l'ovaire (1).

Le diagnostic de la fièvre intermittente est souvent difficile chez les très jeunes enfants; on se rappellera que les accès sont souvent incomplets, que le stade de frisson fait défaut d'ordinaire et qu'il peut être remplacé par des convulsions.

**PRONOSTIC.** — La mortalité due au paludisme varie beaucoup avec les climats et même avec les localités; d'autre part, le pronostic ne doit pas être basé seulement sur le chiffre des décès par fièvre palustre; la longueur de la maladie, la fréquence des récidives, l'état d'anémie dans lequel le paludisme jette toujours les malades, la prédisposition qu'il crée pour certaines maladies, doivent entrer en ligne de compte.

Les causes qui influent le plus sur les chiffres de la mortalité du paludisme sont : 1° les conditions de milieu et de climat; 2° la rapidité plus ou moins grande avec laquelle le traitement rationnel est mis en usage.

Aux Indes, d'après Morehead, les fièvres palustres comptent pour 40,26 sur 100 dans la mortalité générale.

La gravité des accidents pernicieux ressort des chiffres suivants : sur 886 accès pernicieux, Bailly compte 341 décès, soit 1 sur 2 1/4; Nepple, 6 décès sur 14 fièvres compliquées d'accidents pernicieux; Antonini et Monard, 9 décès sur 39 cas; Maillot, 38 sur 186 cas, qui

(1) BRANDSTETTER, Thèse Paris, 1892-1893. — HOUZEL, *Acad. de méd.*, 1<sup>er</sup> juin 1897, et *Arch. provinciales de chir.*, 1<sup>er</sup> juillet 1898.

se répartissent ainsi : accès comateux, 77 et 14 morts ; accès délirants, 61 et 12 morts ; accès algides, 48 et 12 morts. Haspel déclare qu'il a vu succomber le tiers des malades atteints d'accidents pernicioeux.

Même dans les contrées où la mortalité par les fièvres palustres est beaucoup moindre qu'aux Indes, on peut dire que le pronostic du paludisme est toujours très sérieux ; sans parler des accidents pernicioeux qui peuvent entraîner rapidement la mort, la fièvre intermittente la plus simple a une grande tendance à récidiver. Le malade s'anémie et s'affaiblit ; alors même qu'il s'éloigne des foyers palustres, il reste quelquefois pendant des années sous le coup de la fièvre ; à plus forte raison, la cachexie avec son cortège de complications est-elle à craindre si le malade est condamné à rester dans les localités palustres.

Chez l'individu anémié par les fièvres, cachectique, la tendance aux récidives de la fièvre est très marquée ; la rate, le foie, les reins subissent des altérations profondes contre lesquelles la quinine ne peut plus grand'chose ; enfin le malade est prédisposé à des phlegmasies aiguës ou chroniques qui entraînent souvent la mort.

Les accès pernicioeux frappent des coups plus rapides, plus inattendus et par suite plus remarquables que ne le sont ceux de la cachexie, mais tous les médecins qui ont exercé dans les pays palustres savent que la mort est bien plus souvent la conséquence de la cachexie que des accidents pernicioeux. Dans les contrées les plus insalubres, les accès pernicioeux ne règnent que pendant une partie de l'année et ils n'atteignent jamais qu'une très faible partie des malades, tandis que la cachexie palustre persiste après la saison endémo-épidémique et fait souvent pendant l'hiver plus de victimes encore que durant l'été. Alors même qu'elle a une marche très lente, la cachexie produit une déchéance profonde, physique et intellectuelle, des individus qu'elle atteint ; des populations entières subissent ainsi l'influence néfaste du paludisme.

Parmi les accidents pernicioeux, après la syncope, c'est l'accès algide qui présente le plus de gravité.

« Si j'avais à établir une échelle de gravité entre les diverses pernicioeux comitées, écrit L. Colin, je les classerais dans l'ordre suivant en commençant par les plus bénignes : cholérique, ictérique, comateuse, délirante, cardialgique, algide, syncopale (1). »

Les pernicioeux d'automne sont généralement plus graves que celles du printemps, ce qui s'explique par la prédominance des accès délirants et comateux au printemps, des accès algides en automne, et par ce fait que la plupart des malades atteints d'accidents pernicioeux en automne sont d'anciens fébricitants (2).

Les accès pernicioeux se reproduisent souvent chez les mêmes

(1) L. COLIN, *op. cit.*, p. 331.

(2) F. JACQUOT, *Lettres médicales sur l'Italie*, p. 169. — L. COLIN, *loc. cit.*

sujets; lorsqu'un malade a eu un premier accès pernicieux, le pronostic doit donc être très réservé; on avertira le malade et les personnes qui l'entourent du danger que présenterait un deuxième accès, afin que le médecin soit appelé dès l'apparition de nouveaux accidents.

On peut poser en règle générale que les accès pernicieux n'entraînaient pas la mort si la médication spécifique était appliquée à temps; les accidents ont malheureusement une marche si rapide, dans beaucoup de cas, que l'intervention médicale est tardive et par suite impuissante.

L'emploi des sels de quinine en injections hypodermiques a réalisé un grand progrès dans le traitement des accès pernicieux; on fait pénétrer ainsi avec certitude dans le sang les solutions quiniques, alors même que les malades ne peuvent pas avaler ou qu'ils ont des vomissements; en second lieu, l'absorption des médicaments injectés dans le tissu conjonctif sous-cutané est plus rapide que par les voies digestives et, quand il s'agit d'un accès pernicieux, les minutes sont précieuses.

Les maladies intercurrentes sont aggravées par le mauvais état général des malades; c'est ainsi que la pneumonie et la dysenterie ont, chez les cachectiques palustres, un caractère de gravité exceptionnel.

**TRAITEMENT. — Médication quinique.** — Le paludisme est une des rares maladies auxquelles nous pouvons opposer un remède véritablement spécifique : le quinquina; aussi la question du traitement du paludisme se résume-t-elle pour ainsi dire dans l'histoire du quinquina et de la quinine, dans l'étude de leur mode d'action dans les fièvres palustres et de leur mode d'emploi.

L'introduction en Europe du quinquina au <sup>xvii</sup><sup>e</sup> siècle, et la découverte de la quinine par Pelletier et Caventou en 1820, marquent de grandes dates dans l'histoire du traitement du paludisme.

**Du mode d'action de la quinine dans le paludisme.** — Pourquoi, comment le quinquina et les sels de quinine guérissent-ils les fièvres palustres? C'est là une question qui s'est posée du jour où il a été reconnu que le quinquina était le spécifique des accidents palustres, mais à laquelle on n'a pu faire une réponse satisfaisante que du jour où l'on a connu l'agent pathogène du paludisme.

Briquet admettait que les sels de quinine agissaient sur le système nerveux et que leur action, excitante d'abord, devenait sédative lorsqu'on continuait l'emploi de la quinine ou qu'on augmentait les doses (1).

Les recherches faites sur l'homme sain et sur les animaux ne pouvaient pas nous renseigner sur le mode d'action de la quinine dans le paludisme.

(1) BRIQUET, *Traité therap. du quinquina*. Paris, 1855.



D'autre part, comme les sels de quinine sont peu toxiques pour la plupart des bactéries et des champignons, il a été impossible de se rendre compte du mode d'action de ce médicament tant qu'on a cru que le parasite du paludisme appartenait à l'une ou à l'autre de ces familles.

À la vérité, on avait constaté que le quinquina et les sels de quinine, si peu actifs contre les bactéries et les champignons, étaient des poisons très puissants pour les infusoires; mais on était si éloigné de penser que l'agent pathogène du paludisme appartenait au règne animal, qu'on ne pouvait pas baser sur cette propriété des sels de quinine une théorie de leur mode d'action dans le paludisme.

Dès 1865, A. Chevalier note que la moindre parcelle de quinine introduite dans une infusion de foin empêche le développement des infusoires (1). Cette action parasiticide de la quinine sur les infusoires est étudiée ensuite par Binz et par Bochefontaine.

La découverte de l'hématozoaire du paludisme a permis enfin de résoudre cette question. L'agent pathogène du paludisme étant, non un champignon ou une bactérie, comme on l'avait cru pendant longtemps, mais un protozoaire, on s'explique facilement l'efficacité des sels de quinine. L'action destructive de la quinine sur les hématozoaires du paludisme est évidente (2). Ces parasites disparaissent rapidement du sang chez les malades soumis à la médication quinique.

On peut étudier directement l'action de la quinine sur les hématozoaires en mélangeant une goutte de solution de sulfate de quinine à une goutte de sang palustre; dans ces conditions on constate que les hématozoaires prennent rapidement leurs formes cadavériques.

Les croissants résistent mieux que les autres éléments, mais ils finissent eux-mêmes par disparaître sous l'influence d'un traitement prolongé.

L'organisme humain, alors même qu'il est privé du secours de la médication quinique, oppose aux hématozoaires une résistance plus ou moins énergique; dans cette lutte, les leucocytes paraissent jouer le rôle le plus important. Dans mes premières publications, j'ai expliqué la destruction des parasites pendant les accès fébriles par l'action des leucocytes (3). Depuis lors, la théorie de la phagocytose, si bien défendue par Metchnikoff, a pris une très grande place en pathologie générale.

L'existence de leucocytes mélanifères souvent nombreux après les accès de fièvre intermittente, surtout après les accès graves, montre

(1) A. CHEVALIER, *L'étudiant micrographe*. Paris, 1865, p. 529.

(2) MURRAY, *Scientific mem. by med. officers of the army of India*. Calcutta, 1897, part. X, p. 29. — LO MONACO et PANICHI, *R. Accad. dei Lincei*, 9 avril 1899. — GUALDI et MARTIRANO, *R. Accad. dei Lincei*, 4 mars 1900. D'après KING, l'activité de la quinine sur l'hématozoaire du paludisme serait due à la fluorescence de ses solutions (*Medical Record*, 23 mai 1903). C'est là une hypothèse peu vraisemblable.

(3) A. LAEVRAN, *Traité des fièvres palustres*, 1884, p. 479.

déjà que les leucocytes s'emparent des débris des éléments parasitaires et du pigment qu'ils contiennent. Les leucocytes n'emportent pas seulement des eadavres, ils s'emparent aussi des parasites vivants ; on peut s'en assurer quelquefois par l'examen direct du sang ; on voit des leucocytes qui sont en train d'englober des éléments parasitaires.

L'organisme livré à ses seules ressources peut donc se débarrasser des hématozoaires ; il lutte avec d'autant plus d'avantages qu'il est placé dans de meilleures conditions générales ; aussi toutes les causes débilitantes entravent-elles la guérison du paludisme, tandis que la médication tonique la favorise. Les malades anémiés, surmenés, mal nourris, ont des rechutes incessantes de fièvre. Au contraire, sous l'influence seule d'un bon régime et du repos, on voit leur état s'améliorer : l'anémie diminue, les rechutes s'espacent et la guérison peut être obtenue sans l'intervention d'une médication plus active. Tous les toniques ont, par suite, une action favorable sur la marche de la maladie.

**Toxicité pour l'homme de la quinine.** — Différents sels de quinine. — Les sels de quinine sont peu toxiques. Maillot dans les fièvres pernicieuses et Monneret dans les névralgies rebelles ont prescrit jusqu'à 8 ou 9 grammes par jour de sulfate de quinine. A la dose de 10 à 12 grammes en une dose, le sulfate de quinine détermine des accidents très graves et même la mort qui arrive par hyposthénisation du cœur et du système nerveux.

Certaines personnes ont une sensibilité particulière pour la quinine qui, même à faible dose, détermine chez elles des accidents assez inquiétants : bourdonnements d'oreilles avec vertiges et vomissements, orthopnée, urticaire, délire, hémorragies gastro-intestinales. L'hémoglobinurie quinique n'est pas très rare ; les urines deviennent rougeâtres ou noirâtres ; elles renferment de l'albumine et de l'hémoglobine ; on n'y trouve pas de globules rouges.

Cet accident a été bien décrit, en Italie, par Tomaselli et, en Grèce, par Karamitzas, Theophanidis, Pampoukis, Chomatianos (1).

Karamitzas cite l'exemple d'un étudiant qui était atteint d'hémoglobinurie dès qu'il prenait du sulfate de quinine, même à la dose de 0<sup>sr</sup>,30 ; des faits semblables ont été signalés par bon nombre d'observateurs (2).

(1) TOMASELLI, *Rivista clinica di Bologna*, 1878, p. 119. — KARAMITZAS, *Bull. gén. de therap.*, 30 juillet 1879. — PAMPOUKIS et CHOMATIANOS, *Progrès médical*, 1888. — TOMASELLI, *Congrès de la Soc. ital. de méd. interne*. Rome, 1888. — P. MOSCATO, *Gaz. degli ospedali*, 1890, nos 17-19, et *Giorn. internaz. delle scienze mediche*, 31 mars 1897. — GROCCO, *La settimana medica*. 2 janvier 1897. — TOMASELLI, *L'intoxication quinique et l'infection palustre*, 3<sup>e</sup> édit. Catane, 1897.

(2) Ziemann a cité un cas où la dose de 0<sup>sr</sup>,01 de quinine provoquait de l'hémoglobinurie. *Congrès intern. de méd.*, Paris, 1900 (Section de méd. colon.), p. 144 des *Comptes rendus*.

D'après Tomaselli, la quinine peut produire non seulement l'hémoglobinurie, mais aussi une fièvre facile à confondre avec la bilieuse hémoglobinurique des pays chauds. Certains observateurs ont été jusqu'à soutenir que la bilieuse hémoglobinurique était toujours due à une intoxication quinique, ce qui est une évidente exagération.

On a dit que la quinine favorisait l'avortement; mais, en ne traitant pas une femme enceinte atteinte de fièvre palustre, on l'expose au même accident; de plus on peut craindre de voir la fièvre prendre chez elle, surtout dans les pays chauds, un caractère pernicieux. On ne doit donc pas considérer la grossesse comme contre-indiquant l'emploi de la quinine; il faut seulement procéder avec plus de prudence dans ce cas que dans les cas ordinaires, et n'administrer, surtout au début du traitement, que des doses faibles de quinine, si la vie n'est pas en danger.

Depuis la découverte de la quinine, la poudre de quinquina et la teinture de quinquina ne sont plus employées comme fébrifuges, mais seulement comme toniques, principalement dans la cachexie palustre.

Le sulfate de quinine est le plus employé des sels de quinine; le chlorhydrate de quinine doit lui être préféré.

Le chlorhydrate de quinine contient 81 p. 100 de quinine, tandis que le bisulfate n'en renferme que 59 p. 100; il est plus stable, plus soluble et plus facile à obtenir à l'état de pureté que le sulfate de quinine.

D'après les recherches de de Beurmann, de Regnaud et de Villejean, les sels de quinine doivent être classés ainsi qu'il suit au point de vue de leur teneur en alcaloïde et de leur solubilité (1).

*Sels de quinine classés d'après leur teneur en alcaloïde.*

	Quinine.
100 parties de chlorhydrate basique de quinine renferment...	81,71
— de chlorhydrate neutre de quinine renferment...	81,61
— de lactate basique de quinine renferment.....	78,26
— de bromhydrate basique de quinine renferment...	76,60
— de sulfate basique de quinine renferment.....	74,31
— de sulfovinat basique de quinine renferment...	72,16
— de lactate neutre de quinine renferment.....	62,30
— de bromhydrate neutre de quinine renferment...	60,67
— de sulfate neutre de quinine renferment.....	59,12
— de sulfovinat neutre de quinine renferment.....	56,25

*Sels de quinine classés par ordre de solubilité.*

	Eau.
1 partie de chlorhydrate neutre de quinine est soluble dans...	0,66
— de sulfovinat neutre de quinine est soluble dans...	0,70
— de lactate neutre de quinine est soluble dans.....	2,00
— de sulfovinat basique de quinine est soluble dans...	3,30
— de bromhydrate neutre de quinine est soluble dans...	6,33
— de sulfate neutre de quinine est soluble dans.....	9,00
— de lactate basique de quinine est soluble dans.....	10,29
— de chlorhydrate basique de quinine est soluble dans...	21,40
— de bromhydrate basique de quinine est soluble dans...	45,02
— de sulfate basique de quinine est soluble dans.....	581,00

(1) DE BEURMANN, REGNAULD et VILLEJEAN, *Bull. gén. de thérap.*, 1888.



Le chlorhydrate de quinine coûte un peu plus cher que le sulfate de quinine, mais on le prescrit à plus faible dose.

Le sulfovinat et le bromhydrate de quinine, qui ont été préconisés pour les injections hypodermiques, donnent des résultats beaucoup moins satisfaisants que le chlorhydrate; ces sels, qui sont peu stables, produisent assez souvent des accidents locaux (abcès, escarres), quand on les emploie par la voie hypodermique.

Le lactate de quinine n'a pas une solubilité suffisante pour les injections hypodermiques.

Le chlorhydro-sulfate de quinine, découvert par Grimaux en 1892, est très soluble et donne de bons résultats pour les injections hypodermiques. La richesse en quinine de ce sel est à très peu près celle du sulfate de quinine; on doit donc le prescrire aux mêmes doses que ce dernier.

**Modes d'administration de la quinine.**— Dans les cas ordinaires, chez les malades atteints de fièvre intermittente simple, on prescrira la quinine à l'intérieur par la voie stomacale; dans les formes graves nécessitant une intervention rapide, on aura recours à la méthode hypodermique; ce dernier mode de traitement doit être adopté également lorsque les malades atteints de fièvres simples supportent mal la quinine administrée par la voie stomacale et qu'ils ont des vomissements.

On peut faire prendre la quinine à l'intérieur en solution, en poudre dans des cachets, en pilules ou en comprimés; on préférera la solution toutes les fois que la chose sera possible. Dans les pays chauds surtout, alors que les accidents pernicioeux sont à redouter, le médecin fera bien de faire avaler devant lui la solution quinique.

Les cachets et les pilules remis après la visite sont souvent jetés par des malades indociles ou apathiques. D'autre part, l'absorption de la quinine administrée sous forme pilulaire est plus lente qu'en solution; quand les pilules sont vieilles, dures, elles peuvent même traverser le tube digestif sans se dissoudre. On préférera aux pilules la poudre de chlorhydrate de quinine renfermée dans des cachets de pain azyme: ces cachets s'avalent facilement après avoir été un peu mouillés et les malades n'ont pas la sensation d'amertume désagréable des solutions quiniques.

Quand on fait prendre des *lavements de quinine*, on n'est jamais sûr qu'ils ne seront pas rejetés avant que l'absorption du médicament ait pu se faire, et on ne sait jamais exactement quelle est la quantité du médicament qui a été absorbée. Chez les enfants, les lavements de quinine rendent cependant des services, en raison de la difficulté qu'on a de faire avaler le médicament. On prescrira, pour un adulte, 1<sup>er</sup>, 50 à 2 grammes de chlorhydrate de quinine dans 120 grammes d'eau tiède; il est bon d'ajouter quelques gouttes de teinture d'opium pour que le lavement soit mieux toléré. Le lavement médicamenteux

sera précédé d'un grand lavement tiède pour vider le rectum.

La *méthode endermique*, qui consistait à faire absorber les sels de quinine par la peau dépouillée de son épiderme, doit être absolument condamnée; les sels de quinine appliqués sur le derme dénudé provoquent une vive douleur et une inflammation très vive, parfois même une gangrène superficielle. L'absorption de la quinine se fait d'ailleurs difficilement par cette voie.

La *méthode hypodermique* permet d'introduire rapidement et avec sûreté dans le sang les doses voulues de quinine.

Le chlorhydrate de quinine, en raison de sa solubilité, a été souvent employé pour les injections hypodermiques. Le chlorhydrate basique de quinine ne se dissout que dans 21 fois son poids d'eau, mais le chlorhydrate neutre est beaucoup plus soluble: une partie de chlorhydrate basique de quinine se dissout dans 21,40 parties d'eau; une partie de chlorhydrate neutre dans 0,66 d'eau.

De Beurmann et Villejean recommandent, pour les injections hypodermiques, la solution suivante :

Bichlorhydrate de quinine.....	5 grammes.
Eau distillée.....	Q. S. pour faire 10 cent. cubes.

Un centimètre cube de cette solution représente exactement 50 centigrammes de bichlorhydrate.

La solution de bichlorhydrate de quinine est limpide, de consistance presque sirupeuse; elle prend au bout de quelque temps une teinte brunâtre, sans s'altérer d'ailleurs. Bien que très acide au tournesol, cette solution n'est pas caustique; je n'ai pas observé d'escarres à la suite de son emploi, mais des douleurs très vives au moment de l'injection, douleurs qui persistaient parfois pendant plusieurs heures.

Triulzi a montré que l'antipyrine avait une influence remarquable sur la solubilité du chlorhydrate de quinine; 1 gramme de ce sel auquel on ajoute 0<sup>gr</sup>,40 à 0<sup>gr</sup>,50 d'antipyrine se dissout dans 2 grammes d'eau distillée à la température de 25 à 30°. Cette solution donne de bons résultats, les injections sont moins douloureuses qu'avec la solution de bichlorhydrate; l'adjonction à la quinine d'une petite quantité d'antipyrine est sans inconvénients.

L'uréthane a également la propriété de favoriser la dissolution des sels de quinine. G. Gaglio a proposé la formule suivante (1) :

Chlorhydrate de quinine.....	3 grammes.
Uréthane.....	1 <sup>gr</sup> ,50
Eau distillée.....	3 —

Faire dissoudre à chaud.

Un centimètre cube correspond à peu près à 0<sup>gr</sup>,40 de chlorhydrate de quinine.

(1) G. GAGLIO, *Archivio di Farmacologia e Terapentica*, 1899, p. 309.

Grimaux (1) a proposé la solution suivante pour les injections hypodermiques :

Chlorhydro-sulfate de quinine.....	5 grammes.
Eau distillée.....	6 —

Un centimètre cube de cette solution renferme 50 centigrammes de chlorhydro-sulfate de quinine.

Il y a avantage à employer une solution moins concentrée.

On peut enfin utiliser, pour les injections hypodermiques, le sulfate de quinine rendu soluble à l'aide de l'eau de Rabel ou de l'acide tartrique.

Vinson a donné la formule suivante, qui est bonne :

Sulfate de quinine .....	1 gramme.
Eau distillée.....	10 grammes.
Acide tartrique.....	50 centigr.

Les injections hypodermiques des sels de quinine rendent de très grands services dans le traitement des fièvres palustres, mais il ne faut pas oublier que ces injections peuvent donner lieu à des accidents locaux : abcès, phlegmons, escarres, que l'on doit s'efforcer d'éviter.

Il faut avoir grand soin de pousser la pointe de la canule de la seringue au milieu du tissu conjonctif sous-cutané; les injections faites dans l'épaisseur du derme donnent lieu, presque à coup sûr, à des accidents locaux.

Ziemann et Ivanov ont préconisé les injections intra-musculaires qui sont moins douloureuses que les injections sous-cutanées et qui ne provoquent pas de gangrènes.

Les solutions de quinine doivent être limpides, sans cristaux ni spores; les champignons se développent facilement dans ces solutions. S'il y a des cristaux en suspension, on chauffera au bain-marie; s'il y a des spores, il faut filtrer et stériliser en faisant bouillir la solution.

La seringue sera stérilisée ainsi que les points de la surface cutanée choisis pour les injections.

Dans les pays chauds principalement, on a vu assez souvent le tétanos se développer à la suite d'injections de quinine qui n'avaient pas été faites aseptiquement.

Bacelli a préconisé les *injections intra-veineuses* de chlorhydrate de quinine (2); il s'est servi de la solution suivante :

Chlorhydrate de quinine.....	1 gramme.
Chlorure de sodium.....	75 centigr.
Eau distillée.....	10 grammes.

La solution est limpide lorsqu'elle est tiède.

(1) GRIMAUX, *Soc. de biol.*, 29 oct. 1892. — GRIMAUX et LABORDE, *Acad. de méd.*, 14 février 1893.

(2) BACCELLI, *Riforma medica*, janvier 1890, et *Gazz. degli ospedali*, février 1890.



Après avoir placé une ligature à la partie supérieure de l'avant-bras, de manière à produire le gonflement des veines, on introduit l'aiguille de la seringue de Pravaz dans une des veines et de préférence dans une petite veine, dans le but d'éviter un épanchement de sang après l'opération. L'aiguille est introduite de bas en haut.

La seringue, d'une capacité de 5 centimètres cubes, est remplie de la quantité de la solution qu'on se propose d'injecter et fixée sur l'aiguille avant qu'on pique la veine.

L'injection est poussée lentement après ablation de la ligature ; il ne doit pas se former de boule d'œdème, ce qui indiquerait que la pointe de l'aiguille n'est pas dans la veine.

La plus rigoureuse antisepsie est indispensable ; la solution de quinine est bouillie à plusieurs reprises.

Après le retrait de l'aiguille, la piqûre est fermée avec du collodion.

Baccelli n'a pas eu à regretter d'accidents graves ; dans un cas il s'est produit un abcès, dans deux cas de l'œdème de l'avant-bras.

La méthode hypodermique permet d'introduire, presque aussi rapidement que par injection intra-veineuse et sans aucun danger, les sels de quinine dans la circulation générale ; on ne voit donc pas pourquoi on lui préférerait les injections intra-veineuses, qui sont plus difficiles à pratiquer et qui peuvent donner lieu à des accidents locaux ou généraux très graves.

L'absorption et l'élimination de la quinine sont rapides.

La quinine apparaît dans l'urine quinze à dix-sept minutes après l'ingestion par la bouche, vingt à vingt-cinq minutes après introduction par la voie rectale, treize à quinze minutes après injection sous-cutanée (Binz, Kerner, Lepidi-Chioti).

D'après Kerner, toute la quinine absorbée est éliminée au bout de trente-six ou de quarante-huit heures (1).

**Nécessité de faire des traitements successifs.** — Chez les malades atteints de fièvre intermittente, on se contente souvent de couper la fièvre avec deux ou trois doses de quinine et on attend une rechute de fièvre pour reprendre le traitement. Cette méthode est mauvaise ; il faut s'efforcer, à l'aide de traitements successifs, de prévenir la rechute, sans quoi on ne supprime que quelques accès ;

(1) MANQUAT, *Soc. de biol.*, 2 déc. 1899. — KLEINE, *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. XXXVIII, S. 459. Pour constater la présence de la quinine dans l'urine, on se sert du réactif de Bouchardat, dont la formule est la suivante :

Iode.....	15 grammes.
Iodure de potassium.....	4 —
Eau distillée.....	300 —

Ce réactif donne lieu à un précipité jaune marron dans les urines qui renferment de la quinine. Kerner a utilisé les propriétés fluorescentes des sels de quinine pour constater dans les urines la présence des quantités les plus minimes de ces sels

les parasites, arrêtés un instant dans leur développement, repullulent bientôt et tout est à recommencer.

Sydenham avait déjà compris la nécessité des traitements successifs par le quinquina dans la fièvre intermittente. « Le quinquina, nonobstant son efficacité, ne peut pas détruire entièrement la maladie... Le meilleur moyen de prévenir la rechute est de réitérer le fébrifuge même après la cessation de la fièvre (1). » Et plus bas : « De peur que la fièvre ne revienne, je ne manque jamais, précisément le huitième jour depuis la dernière prise de quinquina, d'en donner au malade la même quantité qu'auparavant. Si l'on veut se mettre tout à fait à l'abri d'une rechute, il faut reprendre trois ou quatre fois le traitement. »

La pratique démontre qu'il suffit de deux ou trois doses de quinine pour couper une fièvre intermittente, mais que la fièvre reparait d'ordinaire au bout de sept ou huit jours. Après avoir coupé la fièvre, il faut donc, cinq à six jours après le dernier accès, reprendre le traitement.

On pourrait administrer la quinine sans interruption pendant quinze jours ou trois semaines, mais cela présenterait des inconvénients ; la quinine donne lieu, surtout chez certains malades, à des troubles nerveux : bourdonnements d'oreilles, surdité ; de plus, le traitement deviendrait dispendieux, considération qui a son importance pour beaucoup de malades et dont les médecins des hôpitaux doivent tenir compte. Il n'est pas démontré d'ailleurs qu'un traitement continu ait une efficacité plus grande que le traitement discontinu que nous préconisons.

On obtient de meilleurs résultats en donnant quelques doses fortes de quinine qu'en prescrivant, pendant longtemps, de faibles doses journalières, ce qui s'explique facilement. Si l'on prescrit un gramme de chlorhydrate de quinine en une dose, le sang se trouve à un moment donné plus chargé de quinine, et par suite plus toxique pour les hématozoaires, que si pendant quatre jours on prescrivait 25 centigrammes de chlorhydrate de quinine.

Le type de la fièvre ne paraît pas devoir modifier sensiblement la formule du traitement. Après s'être assuré, notamment par l'examen du sang, que la fièvre est bien due au paludisme, on prescrira chez l'adulte :

Les 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours, 80 centigr. à 1 gr. par jour de chlorhydrate de quinine.

Les 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jours, pas de quinine.

Les 8<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours, 60 à 80 centigr. de chlorhydrate de quinine.

Du 11<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour, pas de quinine.

Les 15<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> jours, 60 à 80 centigr. de chlorhydrate de quinine.

(1) SYDENHAM, in *Encyclopédie des sc. méd.*, p. 155.

Du 17<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour, pas de quinine.

Les 21<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jours, 60 à 80 centigr. de chlorhydrate de quinine.

Si la fièvre reparait pendant le cours du traitement, il faut nécessairement prolonger ce traitement.

Je n'ai pas la prétention, bien entendu, de donner une formule applicable dans tous les cas de paludisme. La formule précédente devra être souvent modifiée, notamment dans les fièvres graves des pays chauds.

Chez les enfants de quatre ans et au-dessus on peut prescrire 30 à 40 centigr. par jour de quinine en plusieurs doses ;

Chez les enfants de deux à quatre ans : 20 à 30 centigr. ;

Chez les enfants d'un à deux ans : 10 à 20 centigr. ;

Chez les enfants au-dessous d'un an : 5 à 10 centigr. de chlorhydrate de quinine dans un lavement (J. Simon).

Lorsque les enfants ont des accès graves, il ne faut pas hésiter à recourir à la méthode hypodermique, d'autant qu'ils refusent souvent d'avaler les préparations de quinine et que la voie rectale n'est pas sûre.

Il est, en général, inutile de prescrire des vomitifs ou des purgatifs, comme on le faisait autrefois, avant de faire prendre la quinine ; cette pratique est même très dangereuse dans les pays où le paludisme règne sous des formes graves. L'emploi des vomitifs retarde l'administration de la quinine et, pendant qu'on cherche à remédier à l'embarras gastrique, un accès pernicieux peut enlever le malade ; au contraire, en administrant immédiatement la quinine on ne tarde pas à faire tomber la fièvre et l'embarras gastrique se dissipe en même temps.

Les émissions sanguines, en grand honneur autrefois, sont également inutiles dans la plupart des cas ; les saignées et l'application répétée de sangsues ont le grave inconvénient d'augmenter considérablement l'anémie dans une maladie qui, par elle-même, est essentiellement anémiant.

**A quel moment de la fièvre faut-il donner la quinine ?**  
**Emploi de la quinine dans les continues palustres.** — On a beaucoup discuté la question de savoir à quel moment de la fièvre intermittente il fallait faire prendre la quinine ; la plupart des auteurs admettent qu'il faut la faire prendre pendant l'apyrexie.

La quinine est mieux supportée à ce moment que pendant les accès de fièvre ; elle provoque moins souvent les vomissements, et l'absorption du médicament est probablement plus facile ; d'autre part, on ne peut pas songer à empêcher l'évolution d'un accès de fièvre lorsque cet accès est commencé.

Il faut bien savoir toutefois que, dans les fièvres graves, dans les continues, on ne doit pas attendre les intermissions, ni même les rémissions, pour administrer la quinine.



Il fut un temps où l'emploi de la quinine était considéré comme dangereux chez les malades qui avaient des fièvres continues, et limité strictement aux fièvres intermittentes. Sous l'influence de cette doctrine, la mortalité par le paludisme était énorme dans les pays chauds. Maillot a eu le grand mérite de montrer que cette doctrine était erronée et que la quinine devait être administrée dans les continues palustres comme dans les fièvres intermittentes (1); cette réforme thérapeutique a eu les plus heureux effets; les idées de Maillot sur la continue palustre et son traitement sont aujourd'hui universellement admises.

Dans les cas graves on fera des injections hypodermiques (1<sup>re</sup> 50 à 2 gr. par jour, en deux fois), sans se préoccuper de la température. Dès que la fièvre aura cédé, on reprendra le traitement des fièvres simples indiqué plus haut.

**Traitement des accès pernicieux.** — Dans les fièvres palustres accompagnées d'accidents pernicieux, la première indication, la plus importante de beaucoup, est de faire prendre de la quinine à haute dose et sous forme d'injections hypodermiques, pour que l'absorption soit très rapide; mais il y a lieu souvent, après avoir rempli cette indication, de prescrire quelques adjuvants au traitement spécifique.

Aux malades atteints de fièvre algide on fera des frictions sèches ou excitantes à l'aide d'un liniment volatil camphré, on prescrira des boissons chaudes excitantes, le thé alcoolisé par exemple, les stimulants diffusibles : l'éther, l'acétate d'ammoniaque sous forme de potion, ou, mieux encore, on pratiquera des injections hypodermiques d'éther (2 à 4 gr. d'éther sulfurique). Ces injections d'éther rendent aussi de grands services chez les malades atteints d'accidents cholériformes.

Dans les accès comateux, lorsqu'il s'agit de sujets vigoureux, sanguins, et que l'on constate les signes d'une forte congestion encéphalique ou d'une méningite, on peut appliquer des sangsues aux apophyses mastoïdes, dans le but de prévenir les phlegmasies consécutives. Les applications froides sur la tête, les révulsifs aux extrémités, les purgatifs drastiques sont également utiles.

L'hydrate de chloral (2 à 3 gr. dans une potion gommeuse) m'a rendu de grands services pour combattre le délire dans les accès pernicieux délirants et chez les palustres alcooliques.

Lorsqu'il existe des vomissements, les boissons gazeuses, le vin de Champagne, la glace sont indiqués; une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine pratiquée à l'épigastre réussit souvent à calmer les vomissements; on prescrira l'opium à l'intérieur et le sous-nitrate de bismuth s'il existe de la diarrhée.

(1) MAILLOT, *Traité des fièvres ou irritations cérébro-spinales intermittentes*. Paris, 1836. — *Id.*, *Consid. sur l'état sanitaire de la garnison de Bône de 1832 à 1881* (*Gaz. des hôp.*, 1884).

Dans la fièvre bilieuse, l'ipéca et le calomel rendent des services, mais, ici encore, la première indication est de faire prendre de la quinine.

Dans la *bilieuse hémoglobinurique*, Quennec a préconisé une potion chloroformée (chloroforme 4 gr. dans une potion gommeuse à prendre par cuillerées). Quennec conseille également la quinine à petite dose, le sulfate de soude et les grands lavements salés froids (1).

P. Gouzien a préconisé les injections hypodermiques massives de sérum artificiel (2).

La quinine doit être donnée avec prudence dans les cas de bilieuse hémoglobinurique (nous avons vu plus haut que la quinine provoquait, chez certains malades, de l'hémoglobinurie); elle est formellement indiquée dans les cas où l'examen du sang révèle la présence des hématozoaires.

**Adjuvants de la médication quinique.** — Bien que la quinine mérite le titre de *spécifique du paludisme*, il ne faudrait pas croire qu'on a fait tout le nécessaire pour guérir le paludisme quand on a prescrit ce médicament; le malade qui a eu une atteinte de paludisme est affaibli, anémié et par suite prédisposé à une rechute; il faut donc s'efforcer, la fièvre une fois coupée, de réparer les désordres que le paludisme a occasionnés dans l'organisme.

Toutes les causes débilifiantes entravent la guérison du paludisme, tandis que les médications toniques la favorisent. Les malades anémiés, surmenés, mal nourris, ont des rechutes incessantes; les sels de quinine eux-mêmes deviennent pour ainsi dire impuissants. Au contraire, sous l'influence seule d'un bon régime et du repos, on voit fréquemment une amélioration se produire: l'anémie diminue, les rechutes s'espacent et la guérison peut être obtenue sans l'intervention d'une médication plus active, par le seul fait que l'organisme a été placé dans de bonnes conditions d'hygiène. Tous les toniques ont, par suite, une action favorable sur la marche de la maladie et, en tête de ces toniques, il convient de placer le vin et le café.

L'arsenic, le fer, la teinture de noix vomique rendent ici de très grands services.

C'est à tort que Boudin a préconisé la médication arsenicale comme médication exclusive dans le paludisme; nous reviendrons plus loin sur ce point, mais l'arsenic à petite dose est un excellent reconstituant et à ce titre il est indiqué ici.

On prescrira aux malades, après leur avoir fait suivre la médication quinique formulée plus haut, des granules d'acide arsénieux (quatre à six granules de 1 milligr. chaque, par jour); ces granules sont souvent désignés sous le nom de *granules de Dioscoride*; on

(1) QUENNEC, *Arch. de méd. nav.*, 1895.

(2) P. GOUZIEU, *Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, 1900.

peut également prescrire la liqueur de Boudin ou la liqueur de Fowler. La liqueur de Boudin est une solution d'acide arsénieux dans l'eau à 1 p. 1000. La liqueur de Fowler (arsénite de potasse) doit être prescrite à la dose de 10 à 20 gouttes par jour chez l'adulte ; elle donne de bons résultats chez les enfants au-dessus de deux ans.

La médication arsenicale doit être continuée pendant longtemps, mais à petite dose, de manière à ne pas provoquer d'accidents gastro-intestinaux ; s'il survenait de la diarrhée, il faudrait suspendre le traitement.

La noix vomique est un tonique stomachique qui convient aux malades anémiés par le paludisme chez lesquels les fonctions digestives sont languissantes ; la teinture de noix vomique excite l'appétit, tonifie les muscles, active la digestion et par suite permet à l'organisme de réparer ses pertes. Cette teinture sera prescrite, au moment des repas, à la dose de 5 à 15 gouttes matin et soir chez l'adulte.

Le quinquina sous la forme de vin ou d'extrait est ici bien indiqué ; il jouit en effet de propriétés toniques supérieures à celles du sulfate de quinine lui-même.

L'hydrothérapie est précieuse, toujours à titre de médication tonique ; elle réussit quelquefois alors que les autres médications ont échoué (1) ; il faut bien savoir toutefois, lorsqu'on a recours à ce traitement, que les premières douches froides peuvent provoquer une rechute de fièvre ; il est donc nécessaire de procéder avec prudence. On débutera par des douches courtes et tièdes avant d'arriver aux douches froides, et on ne douchera pas immédiatement la rate ; enfin on prescrira quelques doses de quinine en même temps que les douches.

Les palustres qui, dans les stations thermales, à Vichy par exemple, prennent les eaux à l'intérieur et sous forme de bains, ont souvent aussi des rechutes au début du traitement, lorsqu'on ne procède pas avec prudence.

Si le changement de climat est extrêmement favorable aux malades qui ont contracté la fièvre dans les pays chauds, c'est encore parce qu'il a une influence reconstituante ; la grande chaleur est débilitante ; les sueurs abondantes, les nuits sans sommeil, la dyspepsie presque constante dans les pays chauds, débilitent l'organisme, l'empêchent de réparer ses pertes ; il n'est donc pas surprenant qu'une amélioration rapide se produise chez les malades qui peuvent quitter les pays chauds pour les pays tempérés où ils retrouvent le sommeil et l'appétit.

(1) FLEURY, *Traité pratique raisonné d'hydrothérapie*. Paris, 1836. — FOURCADE, *Du traitement des fièvres intermittentes par l'hydrothérapie*. Th. de Paris, 1872. — BENI-BARDE et MATERNE, *L'hydrothérapie dans les mal. chroniques*. Paris, 1894. — ZIEGELROTH, *Therap. Monatshefte*, août 1897, p. 424.



**Traitement de l'hypersplénie.** — On a préconisé différentes médications contre l'hypersplénie de la cachexie palustre.

La quinine, qu'on accuse souvent dans le public de produire l'hypertrophie de la rate, a une action opposée, si bien que dans les fièvres récentes il n'y a pas lieu de se préoccuper de l'hypertrophie de la rate ; la médication quinique, à elle seule, suffit à déterminer rapidement une diminution de volume de cet organe.

Dans la cachexie palustre il n'en est plus ainsi ; la rate reste volumineuse malgré l'emploi prolongé des sels de quinine.

Les révulsifs (vésicatoires, pointes de feu) appliqués au niveau de la rate sont indiqués lorsqu'il existe de la douleur, signe d'une péri-splénite fréquente, on peut presque dire constante, dans la cachexie palustre.

Les douches froides en jet, données sur la région splénique, produisent souvent de bons effets ; afin d'éviter une rechute de fièvre, on prescrira la quinine d'une façon préventive au début de ce traitement.

Mossler a employé contre l'hypersplénie palustre l'application locale de la glace et les injections, dans le tissu même de la rate, de liqueur de Fowler (un centimètre cube de cette liqueur au dixième), ou d'une solution phéniquée au deux-centième (1).

Botkin a recommandé l'emploi de l'électricité dans le traitement de l'hypersplénie (2).

Murri (de Bologne) et Boari ont prétendu avoir obtenu des succès en injectant simplement dans la rate hypertrophiée de l'eau stérilisée (tous les jours, pendant quinze jours, injection dans la rate d'un centimètre cube environ d'eau stérilisée).

Les injections intra-spléniques d'ergotine et d'ergotinine ont été préconisées à plusieurs reprises ; les faits cités à l'actif de cette médication ne sont pas probants et ces injections, qui présentent un certain danger, ne paraissent pas devoir être conseillées.

La splénectomie a été faite bon nombre de fois dans des cas d'hypersplénie palustre (3). Cette opération ne nous paraît indiquée que dans les cas où la rate volumineuse et flottante donne lieu à des accidents graves.

**Succédanés de la quinine.** — Un très grand nombre de substances appartenant soit au règne minéral, soit au règne végétal, ont été proposées à titre de *succédanés* de la quinine, et, toutes les fois qu'un nouveau fébrifuge a été imaginé, on a pu citer des cas de guérison de fièvre intermittente en plus ou moins grand nombre à l'actif

(1) MOSSLER, *Deutsches Archiv*, 1875, p. 409. — GRIESINGER, *op. cit.*, p. 116. Note de Vallin.

(2) BOTKIN, *Die Contractilität der Milz*. Berlin, 1874.

(3) TH. JONNESCO, *Travaux de chirurgie*. Paris, 1899. — MICHAÏLOVSKY et JONNESCO, *Congrès de méd.*, Paris, 1900 (Section de chirurgie) ; Jonnesco à lui seul avait fait, en 1900, 28 splénectomies pour hypersplénie palustre

de ce médicament. Avant d'énumérer ces prétendus succédanés de la quinine, il est nécessaire de dire quelques mots des conditions dans lesquelles on doit se placer pour expérimenter les fébrifuges dans le paludisme.

Il faut se rappeler d'abord que beaucoup de fièvres intermittentes, surtout dans nos pays, guérissent en l'absence de toute médication spécifique; il suffit souvent que les malades entrent à l'hôpital pour que la fièvre disparaisse; le repos, une bonne alimentation, quelques toniques (vin, café) ont produit à eux seuls ce résultat; tout médicament donné à ces malades au moment de leur entrée à l'hôpital paraîtra donc avoir des propriétés fébrifuges, d'après l'axiome *post hoc ergo propter hoc*.

L'exemple suivant, cité par Trousseau et Pidoux (1), est très instructif à cet égard. Chomel, voulant expérimenter les propriétés fébrifuges de la poudre de houx, choisit vingt-deux malades atteints de fièvre intermittente, mais, avant de leur faire prendre la poudre en question, il soumit ces malades à la simple expectation. Dix-neuf guérirent spontanément; les trois autres avaient l'un une quarte, deux une fièvre quotidienne. La poudre de houx fut inutilement administrée à ces trois malades qui guérirent facilement par la quinine. Si Chomel avait donné d'emblée la poudre de houx à ses vingt-deux malades, on aurait pu conclure que la poudre de houx guérissait la fièvre dix-neuf fois sur vingt-deux.

On s'explique ainsi comment des agents tels que: le chlorure de sodium, l'alun, le plantain, le persil, l'artichaut, les toiles d'araignées, etc., ont donné de si beaux succès à des médecins qui n'expérimentaient pas avec la rigueur de Chomel, et pourquoi le nombre des substances qui ont été décorées du nom de *succédanés de la quinine* est si considérable.

Parmi les prétendus succédanés de la quinine, il convient de donner la première place aux alcaloïdes qui, comme la quinine, sont extraits du quinquina. Les sulfates de cinchonine et de cinchonidine, qui coûtent moins cher que le sulfate de quinine, ont été souvent expérimentés.

La *cinchonine* se retire des eaux mères qui ont servi à la préparation de la quinine; sa formule chimique ne diffère de celle de la quinine que par un atome d'oxygène en moins. Le plus employé des sels de cinchonine est le sulfate, qui est soluble dans 65,5 parties d'eau.

Briquet croyait que la cinchonine était deux fois moins toxique que la quinine. Bochefontaine et Laborde ont montré que la cinchonine était beaucoup plus convulsivante que la quinine. A la dose de 75 centigr. à 1 gr. en injection hypodermique, chez un chien de

(1) TROUSSEAU et PIDOUX, Traité de thérap., 8<sup>e</sup> édit., t. II, p. 548.

12 kilogr., la cinchonine donne lieu à des convulsions épileptiformes. Une dose de 60 centigr. à 1 gr. peut produire chez l'homme sain des accidents : céphalalgie frontale, constriction des tempes, douleurs précordiales, ralentissement du pouls.

Le sulfate de cinchonine a donné des succès dans les fièvres intermittentes simples, mais son efficacité dans le traitement du paludisme n'est pas comparable à celle de la quinine (1).

La *cinchonidine*, isomère de la cinchonine, est moins convulsivante que cette dernière (Bochefontaine). Le sulfate de cinchonidine se dissout dans 130 parties d'eau.

Pour le traitement des fièvres palustres légères on peut employer avec succès le sulfate de cinchonidine; mais, comme ce sel est moins actif que le sulfate de quinine et qu'il est plus toxique, il y aurait danger à le prescrire dans des fièvres graves, qui nécessiteraient l'emploi de fortes doses de cinchonidine (2).

D'après Le Juge de Segrais et de Brun, les sels de cinchonidine seraient tout aussi efficaces que les sels de quinine; ils auraient de plus l'avantage d'être mieux tolérés par l'estomac que ces derniers et de provoquer moins de troubles nerveux (3).

Parmi les substances préconisées comme succédanés de la quinine, plusieurs sont des amers, des toniques et des excitants des voies digestives; tels sont : les quassia amara et simarouba, la petite centauree, la noix vomique; d'après ce que nous avons dit plus haut de l'influence de la médication tonique sur le traitement du paludisme, il est facile de s'expliquer le mode d'action de ces substances qui peuvent rendre des services dans le traitement du paludisme, mais qui n'ont aucun droit au titre de *succédanés de la quinine*.

De même pour l'*acide arsénieux* qui, administré à petite dose, est, comme nous l'avons dit, un adjuvant très utile de la médication quinique dans l'anémie et la cachexie palustres, mais qui ne saurait être opposé aux accidents aigus du paludisme.

Boudin, qui a préconisé le traitement arsenical dans le paludisme, reconnaît du reste qu'il ne faut pas se contenter de substituer l'arsenic au sulfate de quinine.

Voici les règles posées par Boudin : 1° faire vomir le malade au début; 2° donner l'arsenic à dose fractionnée, c'est-à-dire en plusieurs prises, dont la dernière deux heures au moins avant l'accès à com-

(1) *Rec. de mém. de méd. milit.*, 1859, 3<sup>e</sup> série, t. II. — Voy. aussi MOUTARD-MARTIN, *Mém. de l'Acad. de méd.*, t. XXIV, p. 447. — Discussion sur le sulfate de cinchonine (*Bull. de l'Acad. de méd.*, t. XXV, p. 565). — DELIUX DE SAVIGNAC, art. CINCHONINE, in *Dict. encyclop. des sc. méd.* — LABORDE, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1880. — J. SIMON, Étude comparative de l'action physiologique des principaux alcaloïdes du quinquina. Th. de Paris, 1883.

(2) J. MARTY, *Bull. gén. de thérap.*, 1884.

(3) LE JUGE DE SEGRAIS, Étude sur la cinchonidine et ses sels comme succédanés de la quinine (*Arch. gén. de méd.*, 1886, t. II, p. 420, 693). — DE BRUN, *Revue de méd.*, 10 sept. 1890. — MORIZOT, Th. de Montpellier, 1893.



battre; 3° profiter de la tolérance qui existe au début pour administrer la dose la plus forte d'arsenic et diminuer graduellement la dose à mesure que la tolérance baisse; 4° prendre le médicament pendant les phases d'apyrexie aussi bien que les jours de fièvre; 5° continuer le traitement pendant un temps proportionné à l'ancienneté de la maladie; 6° faire usage d'une alimentation substantielle et très abondante, de vin généreux, etc.

En général, les malades supportent bien 3 à 4 centigr. d'acide arsénieux dans les premiers jours du traitement. Boudin a prescrit jusqu'à 10 centigr. d'acide arsénieux dans les vingt-quatre heures; une pareille dose peut amener de graves accidents et la hardiesse avec laquelle Boudin maniait l'acide arsénieux ne doit pas être imitée.

La médication de Boudin a été abandonnée complètement. Lorsqu'on donne l'arsenic à dose élevée pendant quelque temps on voit presque toujours survenir des accidents gastro-intestinaux très préjudiciables au traitement; ces accidents entravent la nutrition et on conçoit difficilement comment Boudin, qui connaissait les heureux effets d'une alimentation substantielle et abondante chez les palustres, a pu conseiller l'emploi de l'acide arsénieux à aussi hautes doses. L'action reconstituante de l'arsenic à petite dose est hors de doute, son action fébrifuge est très contestable; aucun médecin consciencieux ne voudrait faire l'essai du traitement de Boudin dans les formes graves du paludisme.

Le soufre et l'iode, qui sont des métalloïdes voisins de l'arsenic et qui, comme l'arsenic, sont des parasitocides énergiques, devaient naturellement attirer l'attention des expérimentateurs.

La *médication iodée* a été préconisée à plusieurs reprises pour le traitement des fièvres intermittentes, notamment par Boinet (1), par F. de Willebrand, professeur à l'Université d'Helsingfors (2), par Barilleau et Seguin et par plusieurs médecins italiens : Gualdi, Cantani, Regnoli, L. Concetti.

La *strychnine* et la *noix vomique*, préconisées par Pearson-Nash (3), doivent prendre rang à côté de l'arsenic parmi les médicaments qui, grâce à leurs propriétés toniques, rendent des services dans le traitement des fièvres rebelles et de la cachexie palustre, mais dont les vertus fébrifuges sont très problématiques.

On a préparé à l'aide des feuilles ou de l'écorce d'*Eucalyptus* différents produits qui ont été essayés dans le traitement des fièvres palustres. Tristani, Brunel, Castan, Gubler auraient obtenu ainsi des succès; la plupart des observateurs ont administré ces produits sans résultat, même dans les fièvres intermittentes simples.

(1) BOINET, Traité d'iodothérapie.

(2) F. DE WILLEBRAND, *Arch. gén. de méd.*, 1869, t. II, p. 46.

(3) PEARSON-NASH, *The Lancet*, 1867.

Le *bleu de méthylène* colore bien les hématozoaires du paludisme ; c'est en se basant sur ce fait que Ehrlich et P. Guttman ont tenté d'employer ce produit dans le traitement du paludisme. La première semaine on donne 50 centigr. par jour (cinq cachets de 10 centigr. chaque), les semaines suivantes 30 centigr. par jour.

J'ai prescrit sans succès le bleu de méthylène à des malades atteints de fièvre intermittente (1) ; il n'est plus douteux aujourd'hui que ce médicament ne peut pas être substitué à la quinine dans le traitement du paludisme.

Le *chlorhydrate de phénocolle* est sans action sur l'évolution de l'hématozoaire du paludisme.

Il en est de même des *cacodylates* et de l'*arrhénal* qui ont été préconisés par M. le professeur Gautier dans le traitement du paludisme (2).

L'*euquinine* (éther éthylcarbonique de la quinine) peut rendre des services, surtout dans la thérapeutique infantile. Les enfants qui prennent difficilement la quinine avalent sans peine l'euquinine dont l'amertume, beaucoup moindre, disparaît dans le lait sucré. L'euquinine, moins active que la quinine, doit être prescrite à plus forte dose (1<sup>er</sup>, 50 à 2 grammes chez l'adulte, 0<sup>er</sup>, 50 à 1 gramme chez les enfants) (3).

Les essais de sérothérapie (sérum de convalescents de fièvre palustre, sérum d'animaux réfractaires au paludisme) ou d'opothérapie (extraits de rate, de moelle osseuse de bœuf, etc.) n'ont donné que des résultats négatifs.

**PROPHYLAXIE.** — La découverte du rôle des *Anopheles* dans la propagation du paludisme a permis de formuler la prophylaxie de cette redoutable endémie avec plus de précision qu'autrefois ; parmi les mesures anciennes, beaucoup sont d'ailleurs excellentes et s'accordent très bien avec la doctrine anophélienne.

Les mesures rationnelles à prendre contre le paludisme peuvent se résumer comme il suit : 1<sup>o</sup> détruire les moustiques ; 2<sup>o</sup> se protéger contre les piqûres de ces insectes ; 3<sup>o</sup> guérir tous les malades atteints de paludisme, afin qu'ils ne puissent pas servir à infecter les *Anopheles* ; 4<sup>o</sup> rendre les individus sains réfractaires au paludisme (4).

**1<sup>o</sup> Destruction des moustiques.** — Cette destruction, impossible dans beaucoup de localités, est possible dans d'autres ; des

(1) A. LAVÉLAN, *Soc. de biol.*, 30 janvier 1892.

(2) A. GAUTIER, *Acad. des sc.*, 10 février ; *Acad. de méd.*, 11 février et 30 décembre 1902. — A. LAVÉLAN, *Acad. de méd.*, 16 décembre 1902 et 13 janvier 1903.

(3) Voy. notamment : PANEGROSSI, *Gaz. degli Ospedali*, 3 octobre 1897. — E. SYLVAIN, *Archiv für Schiff's und Tropen Hygiene*, février 1903.

(4) Instruction de l'École de Liverpool pour la prévention du paludisme. Liverpool, 1900. — R. ROSS, *Mosquito-Brigades and how to organise them*. London, 1902. — *Atti della Soc. per gli studi della malaria 1900-1904 (passim)*. — A. LAVÉLAN, *Prophylaxie du paludisme*. Paris, 1903 (in *Encyclopédie de LÉAUTÉ*).

résultats remarquables ont été obtenus notamment à la Havane; les mesures énergiques prises, dans cette ville, par les médecins américains pour la destruction des moustiques ont fait disparaître presque complètement la fièvre jaune qui est propagée, comme le paludisme, par des Culicides, et ont produit en même temps une diminution marquée de l'endémie palustre (1).

À Ismaïlia (isthme de Suez) la destruction des moustiques faite d'une façon méthodique et, il faut le dire, dans des conditions exceptionnellement favorables, a eu pour conséquence l'assainissement de cette localité naguère très insalubre (2).

Les Culicidès ont besoin d'eau stagnante pour se reproduire, ils déposent leurs œufs à la surface de l'eau, et leur vie, à l'état de larves et de nymphes, est purement aquatique. La première mesure à prendre, pour la destruction de ces insectes, consiste donc à supprimer toutes les collections d'eau stagnante.

C'est un fait connu depuis longtemps que, pour assainir un pays, il faut dessécher les marais, endiguer les cours d'eau, drainer le sol, toutes mesures qui ont pour effet de faire disparaître les eaux stagnantes. Ces opérations sont malheureusement fort coûteuses, mais, en dehors des grands travaux d'assainissement, on pourra, dans beaucoup de localités, prendre des mesures efficaces pour détruire les moustiques ou du moins pour en diminuer le nombre.

Les mares à *Anopheles* situées à proximité des habitations sont souvent de faible étendue, ce qui permet de les faire disparaître facilement au moyen de drains d'écoulement ou en les comblant. Dans les habitations, dans les cours, dans les jardins, on fera disparaître tous les réservoirs inutiles : baquets, tonneaux, puits abandonnés, débris d'ustensiles ou de vaisselle retenant assez d'eau pour permettre aux larves de Culicides de se développer.

Lorsque des mares ou des réservoirs servant au développement des Culicides ne peuvent pas être supprimés, le meilleur moyen de détruire les larves de Culicides consiste à répandre un peu d'huile à brûler ou d'huile de pétrole à la surface de l'eau. Ce procédé, qui est connu depuis longtemps, a été expérimenté un grand nombre de fois avec succès, notamment en Amérique par M<sup>me</sup> Aaron et par Howard en 1893-1894 (3). Des gouttelettes d'huile pénètrent dans les trachées des larves qui viennent respirer à la surface de l'eau et les oblitèrent (4).

Le meilleur mode d'emploi de l'huile de pétrole ou kérosène

(1) GORGAS, Statistique vitale de la Havane, cité par R. Ross, Mosquito-Brigades, etc., *op. cit.*

(2) R. ROSS, La malaria à Ismaïlia et à Suez (*I<sup>er</sup> Congrès égyptien de méd.*, *Compte rendu*, t. I, p. 98). — A. PRESSAT, *Presse médicale*, 30 juillet 1904.

(3) LAMBORN, Dragon-flies versus mosquitoes. New-York, 1890. — L.-O. HOWARD, An experiment against mosquitoes (*Insect Life*, t. V et VI).

(4) A. LAVERAN, *Soc. de Sci.*, 20 janvier 1900.



consiste à tremper, dans le pétrole, un chiffon qui a été fixé à l'extrémité d'une perche et à badigeonner avec ce chiffon la surface de l'eau. Il suffit d'employer 15 centimètres cubes d'huile de pétrole par mètre carré de surface.

Le pétrole s'évapore assez rapidement ; il est nécessaire, par suite, de recommencer l'opération tous les quinze jours.

Le permanganate de potasse et la chaux vive, qui ont été également préconisés pour la destruction des larves de Culicides, donnent des résultats beaucoup moins satisfaisants que l'huile de pétrole.

Un bon moyen d'empêcher les Culicides de se reproduire dans une pièce d'eau consiste à mettre dans cette pièce d'eau des poissons qui sont de grands destructeurs des larves de Culicides ; les épinoches et les cyprins sont très utiles dans ce but.

La destruction des Culicides parvenus à l'état d'insectes ailés est beaucoup plus difficile que celle des larves. On emploie, dans le midi de l'Europe, pour débarrasser de moustiques les chambres à coucher, des cônes à base de poudre de pyrèthre. Le soir, avant de se coucher, on ferme les fenêtres et on allume un cône qui brûle en dégageant une fumée assez irritante. Il est désagréable de respirer l'air mélangé à cette fumée ; d'autre part, les moustiques sont seulement engourdis : au bout de quelques heures ils se réveillent et piquent.

Les Japonais brûlent, pour se débarrasser des moustiques, une poudre végétale dont la composition n'est pas exactement connue ; l'odeur de cette poudre met en fuite les moustiques et le chasse-moustiques japonais a l'avantage de fonctionner avec les fenêtres ouvertes (1).

Beaucoup d'autres substances ont été expérimentées sans succès comme culicicides.

L'acide sulfureux détruit très rapidement les moustiques, mais on ne peut pas l'utiliser dans des locaux habités.

**2<sup>e</sup> Mesures à prendre pour se protéger contre les piqûres des moustiques.** — Le choix de l'habitation a une grande importance dans les pays palustres. On trouve souvent, dans la même localité, à quelques centaines de mètres les unes des autres, des maisons salubres, dans lesquelles on est à l'abri des moustiques et des maisons insalubres où les moustiques abondent. Les maisons situées dans les parties centrales des agglomérations, sur des points élevés et bien ventilés, seront choisies de préférence à celles qui se trouvent dans des quartiers bas, sur le bord d'un cours d'eau, ou bien dans la banlieue, au milieu des jardins. Les jardins, les bois ombrés fournissent des abris excellents aux *Anopheles*.

(1) A. LAVERAN, *Acad. de méd.*, 22 nov. 1904.

Les Européens se logeront autant que possible loin des quartiers indigènes.

Les moyens mécaniques de protection contre les moustiques donnent d'excellents résultats.

La moustiquaire, qui est employée depuis longtemps contre les piqûres des moustiques, est aussi un bon moyen de protection contre la fièvre.

Pour que la moustiquaire rende tous les services qu'elle peut rendre, il faut qu'elle soit installée et entretenue avec beaucoup de soin. Le lit doit être surmonté d'un cadre en bois, de même grandeur que lui, qui supporte la moustiquaire en tulle blanc. La moustiquaire ne doit pas traîner à terre, mais il faut qu'elle soit assez longue pour qu'on puisse rentrer son bord inférieur sous le matelas quand on s'est glissé dans le lit.

On visitera souvent la moustiquaire pour s'assurer qu'elle n'est ni déchirée ni décousue, et on détruira les *Culicidés* qui auraient réussi à s'y introduire.

Si bien installée que soit la moustiquaire, elle ne protège que lorsqu'on est au lit; or les *Anopheles* piquent souvent le soir, avant l'heure du coucher; en outre la moustiquaire gêne la circulation de l'air autour du dormeur, ce qui est un sérieux inconvénient dans les pays chauds.

La protection méthodique de l'habitation au moyen de toiles métalliques, qui a été préconisée dans ces dernières années, remplace avantageusement les moustiquaires. De nombreuses expériences faites en Italie, en Corse, à Formose, etc., ont démontré l'efficacité de cette mesure prophylactique (1); les résultats de ces expériences ont été assez décisifs pour que la loi italienne du 2 novembre 1901 ait rendu la protection des habitations, au moyen de toiles métalliques, obligatoire en pays palustre pour tous les employés et ouvriers du gouvernement.

Dans la chambre bien protégée au moyen des toiles métalliques, on est à l'abri des mouches et des moustiques dans la journée aussi bien que la nuit; le soir, on peut allumer une lampe sans fermer les fenêtres, on peut enfin dormir sans moustiquaire et les fenêtres ouvertes, ce qui, dans les pays chauds, est un bienfait inappréciable (2).

La protection de l'habitation peut être totale ou partielle; dans le premier cas les fenêtres, les portes faisant communiquer l'habitation avec l'extérieur, les soupiraux des caves et les orifices des cheminées

(1) A. CELLI, La nuova profilassi della malaria nel Lazio, 1900. — GRASSI, Studi di uno zoologo sulla malaria, 2<sup>e</sup> édit. Rome, 1901. — *Atti per gli studi della malaria*. Rome, 1900-1901, *passim*. — F. BATTISTI, Ligue corse contre le paludisme, *Comptes rendus pour 1902 et pour 1903*. — N. MINE, *Arch. f. Schiff's u. Tropenhygiene*, 1<sup>er</sup> janv. 1901. — KERMORGANT, *Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, 1901, p. 340.

(2) A. LAVERAN, Rapport sur un travail de M. le Dr MICHON, *Acad. de méd.*, 26 mai 1903.

doivent être garnis de toile métallique ; dans le second cas, on se contente de protéger les chambres à coucher. La protection totale est la meilleure, mais la protection partielle a l'avantage de coûter moins cher et elle donne des résultats satisfaisants si l'on a soin de se retirer le soir dans les chambres protégées.

Les toiles métalliques doivent être installées aux fenêtres de manière à pouvoir être enlevées pendant l'hiver ; il faut aussi que la présence de ces toiles n'empêche ni l'ouverture ni la fermeture des volets si nécessaires, dans les pays chauds, pour protéger l'habitation contre les ardeurs du soleil.

Pour les portes, le dispositif le meilleur consiste dans l'emploi de tambours en toile métallique dont les portes sont à fermeture automatique.

Les orifices supérieurs des cheminées seront coiffés de cylindres garnis de toile métallique ; il est nécessaire que ces appareils puissent être enlevés en hiver, qu'ils soient mobiles par conséquent.

Les toiles métalliques qui donnent les meilleurs résultats sont des toiles en fer galvanisé dont les mailles ont 1 mm. au plus d'ouverture. Les toiles en fer ordinaire s'oxydent rapidement et deviennent très cassantes. Lorsqu'on peint ces toiles pour leur donner plus de durée, on oblitère une partie des mailles. Les toiles de cuivre sont d'un bon usage, mais trop coûteuses.

A défaut de toiles métalliques, on peut garnir les fenêtres avec du tulle de moustiquaire.

Les personnes obligées de sortir le soir ou la nuit se protégeront en fixant sur leur coiffure un manchon en tulle ou en gaze dont le bord inférieur sera rentré sous les vêtements et en mettant des gants.

Un grand nombre de substances volatiles ou de pommades ont été préconisées contre les piqures des moustiques ; l'expérience a démontré que ces moyens de défense étaient tout à fait insuffisants.

L'agitation de l'air éloigne les moustiques. On a utilisé, en s'appuyant sur cette observation, les ventilateurs et en particulier les éventails qui sont connus dans les pays chauds sous le nom de *punkas* ; on fabrique aujourd'hui des ventilateurs à ailettes, mus par l'électricité ou par des mouvements d'horlogerie, qui rendent de grands services dans les pays chauds ; en même temps qu'ils éloignent les moustiques, ces ventilateurs procurent, par l'agitation incessante de l'air, une agréable sensation de fraîcheur.

**3° Prophylaxie médicamenteuse.** — L'emploi préventif de la quinine contre le paludisme n'est pas nouveau ; au milieu du siècle dernier, il était déjà d'usage, dans la marine anglaise, de faire prendre du vin de quinquina aux matelots qui devaient descendre à terre sur des côtes insalubres. Un grand nombre de faits favorables à l'emploi préventif de la quinine ont été publiés (1) et l'on peut dire que

(1) A. LAVERAN, De l'emploi préventif de la quinine contre le paludisme (*Revue d'hygiène*, 1896).



l'efficacité de la quinine administrée préventivement est aussi bien démontrée que son efficacité thérapeutique. Les notions nouvelles que nous avons acquises sur le mode de propagation du paludisme ont augmenté encore l'importance prophylactique de la quinine. L'emploi préventif de ce médicament n'est plus seulement, comme autrefois, une mesure de prophylaxie individuelle ; c'est en même temps une mesure des plus utile pour la prophylaxie générale, pour l'assainissement des localités palustres. Administrés à des individus sains, les sels de quinine empêchent le développement de l'hématozoaire spécifique chez ces individus ; administrés à des individus déjà impaludés, ils empêchent les rechutes, très dangereuses au point de vue de la propagation du paludisme, puisque c'est en piquant ces malades, au moment des rechutes, que les *Anopheles* s'infectent et deviennent aptes à transmettre le paludisme.

Comment et à quelles doses faut-il prescrire la quinine préventivement ? On peut ramener à trois les méthodes qui ont été préconisées :

Doses quotidiennes faibles : 0<sup>gr</sup>,10 à 0<sup>gr</sup>,25 de sulfate ou de chlorhydrate de quinine ;

Doses moyennes (0<sup>gr</sup>,30 à 0<sup>gr</sup>,50) tous les deux ou trois jours.

Doses fortes (0<sup>gr</sup>,60 à 1 gramme) tous les quatre ou sept jours.

Ces trois méthodes comptent des succès ; la meilleure me paraît être celle qui consiste à donner, tous les deux jours, des doses moyennes. Les doses quotidiennes faibles sont peu efficaces quand il s'agit de prévenir des rechutes, chez des sujets déjà impaludés ; les doses fortes produisent souvent quelques troubles nerveux, des bourdonnements d'oreilles en particulier ; de plus, comme ces doses sont prescrites à de longs intervalles, et que la quinine est éliminée au bout de 48 heures, l'organisme reste sans défense pendant plusieurs jours, entre deux prises.

Les pilules et les comprimés de quinine sont d'un emploi commode.

En Italie on a compris la nécessité de procurer aux plus pauvres de la quinine de bonne qualité et à bon marché ou même gratuitement.

La loi du 23 décembre 1900 autorise le ministre des finances à vendre au public le chlorhydrate et le sulfate de quinine ; ces sels sont préparés sous forme de comprimés de 0<sup>gr</sup>,20 chaque. Le prix de vente d'un tube contenant 10 tablettes ne doit pas dépasser 40 centimes pour le chlorhydrate, 33 centimes pour le sulfate.

D'après la loi italienne du 2 novembre 1901, la quinine doit être fournie gratuitement aux ouvriers dans toutes les régions palustres ; la dépense est à la charge des patrons. Les administrations municipales doivent fournir gratuitement de la quinine aux indigents, suivant les prescriptions du médecin.

L'Académie de médecine a émis le vœu que la vente de la quinine fût réglementée dans les régions palustres de la France et dans nos

colonies, comme elle l'est en Italie (1), mais ce vœu est resté stérile jusqu'ici.

Plusieurs médicaments : cinchonine, cinchonidine, euquinine, acide arsénieux, etc., ont été employés comme succédanés de la quinine à titre préventif; aucun de ces médicaments ne possède une activité comparable à celle de la quinine. L'acide arsénieux notamment a été expérimenté sans succès en Italie.

La quinine ne protège contre le paludisme qu'à la condition d'être continuée aussi longtemps que l'on est exposé aux causes d'infection.

Toutes les tentatives d'immunisation contre le paludisme (en dehors de l'emploi de la quinine) ont échoué jusqu'ici. Les essais faits avec le sérum des convalescents de fièvre palustre et avec le sérum d'animaux réfractaires au paludisme n'ont donné que des résultats négatifs.

Les mesures de prophylaxie énumérées ci-dessus sont assurément les plus efficaces, celles qu'il est le plus urgent de prendre en pays palustre, mais elles ne représentent pas toute la prophylaxie du paludisme. Beaucoup de causes étrangères en apparence au développement du paludisme peuvent exercer, sur cette endémie, une influence favorable ou défavorable.

Toutes les causes débilitantes aggravent l'anémie palustre; toutes les causes qui augmentent le bien-être dans une agglomération et par suite la force de résistance des individus ont au contraire pour effet une diminution de cette endémie. C'est ainsi que l'on peut faire figurer parmi les causes d'assainissement des pays palustres : le percement de routes, la construction de chemins de fer, toutes les améliorations dans la culture du sol, les progrès réalisés dans l'hygiène de l'habitation et de l'alimentation et en particulier l'adduction d'eau de bonne qualité.

Les excès de toute sorte et la fatigue qui en résulte favorisent l'invasion du paludisme et en aggravent les accidents; l'hygiène individuelle doit donc être l'objet d'une surveillance attentive dans les pays palustres.

---

(1) *Acad. de méd.*, 24 décembre 1901. Des ligues contre le paludisme dues à l'initiative privée ont été créées en Corse et en Algérie et ont rendu déjà de grands services.

# TRYPANOSOMIASE HUMAINE

## PRO PARTE : MALADIE DU SOMMEIL

PAR

A. LAVERAN

---

Les trypanosomes sont des Protozoaires de la famille des Flagellés; ils vivent dans le plasma et non dans les hématies comme les hématozoaires du paludisme.

Des épizooties très répandues en Asie, en Afrique et dans l'Amérique du Sud, qui sévissent principalement sur les Bovidés et les Équidés, sont produites par des trypanosomes; ce sont : le *Surra* aux Indes, le *Nagana* ou *maladie de la mouche tsétsé* dans l'Afrique centrale, le *Galziente* dans l'Afrique du Sud, le *Mal de caderas* dans l'Amérique du Sud (1). Jusque dans ces dernières années on a pu croire qu'il n'y avait pas de trypanosome pathogène pour l'homme; le contraire est aujourd'hui démontré.

**HISTORIQUE.** — L'existence de la maladie du sommeil chez les nègres de la côte occidentale d'Afrique a été signalée dès 1803 par Winterbottom (2).

En 1840 Clark a décrit cette curieuse maladie observée par lui à Sierra Leone (3); les travaux des médecins de la marine française ont beaucoup contribué à la faire connaître; parmi ces travaux il faut citer en première ligne ceux de Guérin (4), de Corre (5), de Nielly (6) et de Le Dantec (7).

L'agent pathogène de la maladie du sommeil a été l'objet de nombreuses recherches. A. de Figueiredo (8), Cagigal et Lepierre (9),

(1) A. LAVERAN et F. MESNIL, Trypanosomes et Trypanosomiasés. Paris, 1904.

(2) WINTERBOTTOM, An account of native Africans in the neighbourhood of Sierra Leone, 1803.

(3) CLARK, *London med. Gaz.*, septembre 1840, et *Edinburgh monthly Journ. of med. sc.*, 1842.

(4) GUÉRIN, Thèse Paris, 1869.

(5) CORRE, *Arch. de méd. navale*, 1877.

(6) NIELLY, *Éléments de pathologie exotique*, 1881, p. 513.

(7) LE DANTEC, *Pathologie exotique*, 1900, p. 759.

(8) A. DE FIGUEIREDO, Dissert. inaugurale. Lisbonne, 1891.

(9) CAGIGAL et LEPIERRE, *Médecine moderne*, 26 janvier 1898.



Marchoux (1), Bettencourt (2), Broden (3), Castellani (4), ont attribué la maladie à différentes bactéries : bacilles, pneumocoque, streptocoques. La variété et la baulité des microbes isolés par ces auteurs pouvaient faire prévoir qu'il s'agissait de microbes d'infections secondaires.

Quelques observateurs ont attribué la maladie du sommeil à une alimentation mauvaise ou insuffisante. On a incriminé dans la Casamance certains poissons pêchés dans la vase. D'après Ziemann il s'agirait d'une intoxication par la racine de manioc mangée crue ou à peine cuite (5). Ces hypothèses sont en contradiction avec un grand nombre de faits.

P. Manson a attribué la maladie à une filaire, *Filaria perstans*, qui, à la vérité, se rencontre assez souvent chez les nègres atteints de maladie du sommeil, mais qui fait défaut dans beaucoup de cas, et qui s'observe dans des régions où cette endémie est inconnue (6).

Les travaux qui ont eu pour conséquence de classer la maladie du sommeil parmi les trypanosomiasés ne remontent qu'à quelques années.

Au mois de mai 1901, le Dr Forde recevait dans son service, à l'hôpital de Bathurst (Gambie), un Européen âgé de 42 ans, maître à bord d'un steamer du gouvernement, dans la rivière de Gambie; cet homme, qui comptait six années de service dans la rivière de Gambie, avait eu plusieurs atteintes de fièvre et était considéré comme un paludéen.

L'examen du sang ne révéla pas la présence de l'hématozoaire du paludisme, mais celle de *vermicules* sur la nature desquels Forde resta indécis.

Le 18 décembre 1901, le Dr Dutton examinait avec le Dr Forde le malade dont l'état s'était aggravé et reconnaissait que les vermicules vus par Forde étaient des trypanosomes. Dutton a décrit ce trypanosome sous le nom de *Trypan. gambiense* (7).

Antérieurement, Nepveu avait signalé l'existence de trypanosomes dans le sang de plusieurs malades d'Algérie, mais les descriptions de Nepveu et les figures jointes à une de ses notes sont si peu précises que l'exactitude du diagnostic est très douteuse (8). Bien que,

(1) MARCHOUX, *Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, 1899, p. 13.

(2) A. BETTENCOURT, *Doença do Sommo*. Lisbonne, 1901.

(3) BRODEN, Rapport de KUBORN, *Acad. de méd. de Belgique*, 26 octobre 1901.

(4) CASTELLANI, *Brit. med. Journ.*, 14 mars 1903.

(5) ZIEMANN, *Centralbl. für Bakter.*, 1, Orig., 1903, t. XXXII, p. 413.

(6) P. MANSON, *Tropical diseases*, 3<sup>e</sup> édit., 1903, p. 335. — Low, *Brit. med. Journ.*, 28 mars 1903, et *Royal Soc., Reports of the Sleep. Sickn Commiss.*, novembre 1903. — C. CHRISTY, *Ibid.*, novembre 1903.

(7) FORDE, *The Journ. of trop. medicine*, 1<sup>er</sup> septembre 1902. — J. E. DUTTON, *Ibid.*, 1<sup>er</sup> décembre 1902, et *Thompson yates laboratories Report*, 1902, t. IV, part. II, p. 455. — J. E. DUTTON et J. H. TOND, *Brit. med. Journ.*, 7 février 1903.

(8) NEPVEU, *Soc. de biologie*, 1891, Mémoires, p. 49, et *Soc. de biologie*, 24 décembre 1898.

dans ces dernières années, l'examen du sang ait été fait en Algérie chez un très grand nombre de malades, jamais les trypanosomes n'ont été retrouvés.

En 1894, le Dr Barron (de Liverpool) a relaté l'observation d'une femme âgée de 39 ans, atteinte d'un fibrome utérin, dans le sang de laquelle on trouvait un grand nombre de Protozoaires flagellés (1). Le diagnostic rétrospectif de trypanosomes serait bien hasardé dans ce cas; la malade n'avait pas voyagé en Afrique, autant qu'on peut en juger par la courte note de Barron.

Depuis la publication de l'observation de Forde et Dutton, *Trypan. gambiense* a été retrouvé dans le sang de nombreux malades en Gambie, au Congo et dans l'Ouganda.

Dans une note qui se trouve à la fin de son premier mémoire, Dutton annonce que *Trypan. gambiense* a été retrouvé par lui dans le sang d'un enfant indigène de Gambie âgé de trois ans.

P. Manson a signalé deux cas de trypanosomiase chez des Européennes qui avaient contracté la maladie au Congo (2). Dans un de ces cas, l'existence des trypanosomes a été constatée par le Dr Broden, directeur du laboratoire de Léopoldville (État du Congo) (3).

Brumpt a constaté l'existence de *Trypan. gambiense* à Boumba (confluent du Rubi et du Congo) chez un commissaire de bateau atteint depuis plusieurs mois d'une fièvre irrégulière résistant à la quinine (4).

C. J. Baker a observé trois cas de trypanosomiase humaine à Entebbe, dans l'Ouganda. Les trypanosomes étaient nombreux dans un cas, rares dans les deux autres (5).

L'École de Liverpool a envoyé en Gambie, en 1902, une mission composée des Drs J. E. Dutton et J. L. Todd pour rechercher quelle était la fréquence de la maladie dans cette région. La mission est arrivée à Bathurst au mois de septembre 1902; elle a constaté des cas de trypanosomiase humaine depuis l'embouchure de la Gambie jusqu'à 250 milles à l'intérieur. Les cas observés ont été d'ailleurs peu nombreux; sur 1 000 individus examinés, les trypanosomes n'ont été trouvés que chez six indigènes et chez un quarteron.

Les cas observés chez des indigènes se répartissent comme il suit : une femme âgée de 35 ans, un garçon de 9 ans, une fille de 16 ans, un garçon de 12 ans, deux hommes de 35 et de 22 ans. Les trois premiers sujets appartenaient à un même village, le village de Lamin.

(1) *Transact. of the Liverpool med. Institution*, 6 décembre 1894.

(2) P. MANSON, *The Journ. of trop. med.*, 1<sup>er</sup> novembre 1902 et 16 mars 1903. — P. MANSON et C. W. DANIELS, *Brit. med. Journal*, 30 mai 1903.

(3) BRODEN, *Bull. de la Soc. d'études coloniales*. Bruxelles, 1903 et 1904.

(4) *Acad. de médecine*, 17 mars 1903.

(5) C. J. BAKER, *Brit. med. Journal*, 30 mai 1903, p. 1254.

Des cas de trypanosomiase ont été observés dans des endroits marécageux où les palétuviers abondaient, mais d'autres cas se rapportent à des localités non marécageuses.

En territoire français, à Maka, à 30 milles environ des rives de la Gambie, Dutton et Todd ont examiné 100 indigènes; chez aucun l'existence des trypanosomes n'a été constatée.

On ne soupçonnait pas la relation existant entre *Trypan. gambiense* et la maladie du sommeil, lorsque Castellani annonça qu'il avait trouvé des trypanosomes dans le liquide cérébro-spinal de nègres de l'Ouganda atteints de cette maladie. Castellani crut d'abord que le trypanosome découvert par lui différait de *Trypan. gambiense* et il lui donna le nom de *Trypan. ugandense* (1). Cette importante découverte fut confirmée par D. Bruce qui trouva les trypanosomes 38 fois sur 38 dans le liquide cérébro-spinal des indigènes de l'Ouganda atteints de la maladie du sommeil et 12 fois sur 13 dans le sang (2).

Brumpt a trouvé 12 fois sur 15 les trypanosomes chez des nègres du Congo atteints de la maladie du sommeil (3).

Dutton, Todd, Christy et Broden ont fait aussi, dans l'État indépendant du Congo, des recherches confirmatives de celles de Castellani et de Bruce (4).

L'étude comparative de *Trypan. gambiense* et de *Trypan. ugandense* a montré qu'il n'existait pas de différence morphologique entre ces trypanosomes, que l'action pathogène sur les animaux était la même, enfin que les animaux ayant acquis l'immunité pour l'un des trypanosomes la possédaient également pour l'autre (5). Une conclusion s'impose donc, c'est que les trypanosomes de Dutton et de Castellani appartiennent à la même espèce qui, d'après la règle de priorité appliquée en nomenclature, doit prendre le nom de *Trypan-gambiense* Dutton.

Le nom de *maladie du sommeil*, qui s'applique bien aux accidents ultimes provoqués par *Trypan. gambiense*, ne convient pas pour désigner les premiers stades de l'infection.

**GÉOGRAPHIE MÉDICALE.** — La trypanosomiase humaine n'est endémique que dans l'Afrique équatoriale; elle a été observée aux

(1) CASTELLANI, *Brit. med. Journal*, 23 mai et 20 juin 1903; *Journ. of trop. med.*, 1<sup>er</sup> juin 1903, et *Reports of the Sleep. Sickn. Commission*, août 1903.

(2) *Royal Society, Reports of the Sleep. Sickn. Commission.* — D. BRUCE et NABARRO, *Progress Report on Sleep. Sickn. in Uganda*, août 1903. — D. BRUCE, NABARRO et GREIG, *Même recueil, Further Report on Sleep. Sickn. in Uganda*, novembre 1903, et *Brit. med. Journ.*, 21 novembre 1903.

(3) BRUMPT, Congrès d'hygiène de Bruxelles, 1903.

(4) J. E. DUTTON, J. L. TODD et C. CHRISTY, *Brit. med. Journ.*, 23 janvier 1903, et *Liverpool School of trop. med.*, mem. XIII, Liverpool, 1904. — BRODEX, *Bull. de la Soc. d'études coloniales*, Bruxelles, 1904.

(5) DUTTON, TODD et CHRISTY, Travaux déjà cités. — H. W. THOMAS et S. F. LINTON, *Lancet*, 14 mai 1904. — P. MANSON, *Brit. med. Journal*, 30 mai et 5 décembre 1903. — NABARRO, *Lancet*, 23 janvier 1904. — A. LAVERAN, *Acad. des sciences*, 5 avril 1904.



Antilles, mais seulement sur des nègres provenant de la côte Ouest de l'Afrique et jamais elle ne s'y est propagée.

Toute la côte occidentale d'Afrique, depuis le Sénégal jusqu'à Saint-Paul de Loanda, est infectée.

En Sénégambie la maladie du sommeil est commune, spécialement en Casamance, dans le Sine et le Saloum (1).

On a vu plus haut que Dutton et Todd avaient observé en Gambie les premiers cas de trypanosomiasé humaine chez des Européens ou chez des indigènes.

Parmi les régions les plus contaminées nous citerons : la Haute Guinée, l'arrière-territoire de Sierra-Leone, du Liberia et de la Côte d'Ivoire, le Lobi, le Yatenga, les îles du Prince, Saint-Thomas et Fernando-Po.

Au Congo portugais, la maladie du sommeil règne surtout dans la région de Quissama et sur les rives de la Cuanza (2); elle est endémique dans le Congo français et elle a pris, depuis quelques années, une grande extension dans l'État indépendant du Congo. On rencontre des cas sporadiques à l'Ouellé, à Basoko, à Bangala, à Léopoldville, à Boma; la maladie règne endémiquement dans la région des Cataractes, à Banza Mantéka notamment. A Berghe Sainte-Marie, au confluent de la rivière Kassai et du Congo, dans la colonie scolaire, les cas de léthargie se sont multipliés beaucoup. La mortalité, qui était en 1896 de 13 p. 100 et en 1897 de 19 p. 100, s'est élevée, dans les années suivantes, à 39, à 22 p. 100 et, dans le premier trimestre de 1900, à 73 p. 100! la plupart des enfants mouraient de léthargie. Au moment où le Dr van Campenhout a visité cette colonie, il y avait 82 malades atteints de léthargie venant à la visite, et beaucoup n'y venaient pas (3).

Toute la population de la rive gauche du Congo, depuis l'embouchure du Kassai jusqu'à Bolobo en amont, est en proie à ce fléau qui a décimé les villages Botanguis.

L'existence de la maladie du sommeil dans l'Ouganda a été signalée pour la première fois par Cook en 1901; depuis cette époque la zone d'infection s'est beaucoup élargie et il n'est pas douteux que, dans cette région comme dans l'État indépendant du Congo, la marche de la maladie soit envahissante. Le centre de l'endémie est sur les rives nord du lac Victoria, dans l'Usoga et le Chagwe, autour d'Entebbe et dans les îles voisines; certains villages situés sur les rives du lac ont perdu les deux tiers de leurs habitants. Il est à craindre que le chemin de fer qui va de la côte Est d'Afrique au lac

(1) KERMORGANT, *Acad. de médecine*, 29 décembre 1903.

(2) Rapport de la mission portugaise dont le Dr BETTENCOURT était le chef. Lisbonne, 1901.

(3) VAN CAMPENHOUT et DRYEPOND, *Rapport sur les travaux du laboratoire médical de Léopoldville en 1899-1900*, Bruxelles, 1901, et Congrès international de Paris, 1900 (Section de médecine coloniale).

Victoria ne facilite l'extension de ce fléau ; Kisumu, terminus sur le lac Victoria, est déjà contaminé.

**Causes prédisposantes ; influence de l'âge, du sexe, de la race, etc.** — L'âge et le sexe n'ont pas d'influence marquée ; les jeunes enfants s'infectent comme les adultes.

Ce sont les nègres de la classe inférieure, occupés aux travaux des champs, qui fournissent le plus grand nombre de malades.

On croyait naguère que la maladie du sommeil n'atteignait que les nègres ; cette opinion n'est plus soutenable aujourd'hui. Dutton et Todd, P. Manson, Broden, Brumpt et Dupont ont publié des cas de trypanosomiase chez des Européens ayant séjourné en Gambie ou au Congo.

J'ai observé récemment à Paris, à l'hôpital Pasteur, un religieux français qui avait contracté la trypanosomiase dans le Haut Oubangui ; un autre religieux ayant séjourné dans la même région, et appartenant au même ordre que le premier, avait succombé récemment, m'a-t-on dit, à la maladie du sommeil.

Les guerres et la famine ont favorisé, dans plusieurs régions de l'Afrique, la propagation de la maladie.

**DESCRIPTION DE LA MALADIE.** — On doit distinguer deux périodes dans l'évolution de la trypanosomiase humaine. Pendant la première période, l'infection reste à l'état latent ou bien elle ne se manifeste que par des accès de fièvre irréguliers, avec anémie et prostration des forces. Dans la deuxième période, la fièvre prend le caractère hectique, les symptômes nerveux caractéristiques de la maladie du sommeil apparaissent et ils s'aggravent jusqu'à la mort qui arrive dans le coma.

**Première période.** — Chez les nègres on n'observe en général aucun symptôme morbide et la durée de cette période latente peut être de plusieurs années. L'examen du sang révèle seul l'infection et la rareté des trypanosomes rend cet examen difficile. Il n'y a pas de trypanosomes à cette période dans le liquide cérébro-spinal.

Chez les Européens, les symptômes sont d'ordinaire plus précoces et plus apparents.

Les malades sont atteints d'une fièvre rémittente irrégulière ; les poussées fébriles durent de 2 à 4 jours ; après quoi la température tombe à la normale ou au-dessous pendant 4 à 5 jours ; d'autres fois la température, normale le matin, s'élève le soir à 38°,5 ou 39° ; elle atteint rarement 40°.

La respiration et le pouls sont accélérés, en dehors même des poussées fébriles ; le nombre des inspirations est de 25 à 30 par minute ; le nombre des pulsations tombe rarement au-dessous de 90.

On observe parfois des œdèmes partiels : bouffissure de la face, œdème des paupières, œdème périmalléolaire, et des plaques conges-

tives ou érythèmes passagers de la face, du tronc ou des membres.

L'anémie, la faiblesse générale, l'amaigrissement, peu marqués au début, vont en augmentant.

La céphalalgie est notée dans plusieurs observations.

La rate est souvent augmentée de volume, mais l'hypersplénie ne paraît pas constante au début; d'après Baker elle manquait deux fois sur trois. Il y a d'ailleurs une cause d'erreur due à la fréquence du paludisme dans les régions où la trypanosomiase humaine a été observée. L'augmentation de la matité hépatique n'est pas rare.

Des complications peuvent entraîner la mort avant l'apparition des symptômes caractéristiques de la maladie du sommeil proprement dite (1).

**Deuxième période.** — Les principaux symptômes sont : la fièvre, les troubles du système nerveux, et l'affaiblissement général.

La fièvre prend le caractère de la fièvre hectique, la température s'élève aux environs de 39° le soir, pour retomber à 37° le matin. La fréquence du pouls est augmentée et très variable. La respiration est accélérée.

Une ou deux semaines avant la mort, la température s'abaisse au-dessous de la normale; cette hypothermie est d'un pronostic fatal.

La céphalalgie est un des symptômes les plus constants; elle occupe d'ordinaire les régions sus-orbitaires et se complique souvent de rachialgie.

Le caractère change, les malades deviennent paresseux, apathiques; la physionomie perd son expression habituelle et devient obtuse.

Chez la plupart des malades on observe un tremblement des mains et un tremblement fibrillaire de la langue. Le tremblement s'étend parfois aux muscles du tronc et des membres inférieurs.

Il n'est pas rare d'observer des convulsions épileptiformes et de la rigidité des muscles de la nuque ou des membres inférieurs.

L'émaciation et l'asthénie augmentent d'une façon progressive. A la dernière période, il y a incontinence des urines et des matières fécales.

L'intelligence s'affaiblit; le malade a, sans motif, des crises de larmes.

La somnolence augmente et l'attitude habituelle devient caractéristique. Au début, on tire assez facilement le malade de son état de somnolence, mais bientôt il s'agit d'accès invincibles de sommeil qui, de plus en plus longs, aboutissent au coma et à la mort.

Le degré d'anémie est variable; Low et Castellani ont trouvé, comme chiffre moyen des hématies chez leurs malades, 3 500 000 hématies par millimètre cube. Le chiffre des mononucéaires est en général augmenté.

(1) DUTTON, TODD et CHRISTY, notamment, ont publié deux cas de trypanosomiase chez des Européens sans symptômes de la maladie du sommeil (*Liverpool School. of trop. med.*, mem. XIII).



Les trypanosomes sont toujours en très petit nombre dans le sang et il est rare que l'examen histologique par le procédé ordinaire permette de constater leur présence. A propos du *diagnostic*, nous indiquerons les procédés qui doivent être employés pour déceler l'existence des trypanosomes dans le sang ou dans le liquide cérébro-spinal.

Des œdèmes partiels sont signalés comme assez fréquents par quelques auteurs; on a noté aussi des exanthèmes et des éruptions papuleuses ou vésiculeuses.

Les ganglions lymphatiques sont en général hypertrophiés. D'après Greig et Gray (1), les trypanosomes se rencontrent dans les ganglions lymphatiques en plus grand nombre que dans le liquide cérébro-spinal, ce qui est intéressant au point de vue du diagnostic.

La rate est presque toujours hypertrophiée; l'augmentation de volume du foie est moins marquée.

L'appétit est conservé, il n'y a pas de vomissements. La constipation est la règle.

Les urines sont d'ordinaire normales, sans albumine ni sucre.

Les complications les plus communes sont : la bronchite, la broncho-pneumonie, l'œdème pulmonaire, les escarres de decubitus.

La durée de cette période de la maladie est de 4 à 7 mois; il y a parfois des rémissions suivies bientôt de rechutes.

**ANATOMIE PATHOLOGIQUE.** — Les anciens observateurs avaient bien vu qu'il existait des lésions de méningite chez les sujets qui succombaient à la maladie du sommeil (Clark, Dangaix, Griffon du Bellay, etc.).

L'inflammation des méninges varie beaucoup d'intensité : tantôt la méningite est très apparente (injection vive, épaississement des méninges, exsudats périvasculaires, adhérences), tantôt on ne constate à l'examen macroscopique qu'une légère hyperémie.

Le liquide cérébro-spinal est en général plus abondant qu'à l'état normal; il est tantôt limpide, tantôt trouble; par centrifugation, on isole des mononucléaires en grand nombre et des trypanosomes, rares en général (2).

Les ventricules latéraux du cerveau sont dilatés.

A l'examen histologique, les lésions cérébrales sont caractérisées par une infiltration de mononucléaires à la surface convexe du cerveau, dans les sillons et le long des petits vaisseaux qui s'enfoncent dans la substance du cerveau (3); de la protubérance, du bulbe et de la moelle épinière.

(1) *Brit. med. Journ.*, 28 mai 1904, p. 1252.

(2) Des trypanosomes ont été trouvés aussi dans les sérosités péricardique, pleurale et péritonéale et dans le liquide de l'hydrocèle (DUTTON, TODD et CHRISTY, *Liverpool School. of trop. med.*, mem. XIII).

(3) MOTT, cité par P. MAXSON, *Tropical diseases*, 3<sup>e</sup> édit., 1903, p. 310.

Parmi les lésions notées le plus souvent à l'autopsie, il faut signaler l'hypertrophie de la rate, du foie et des ganglions lymphatiques.

Dans les cas où la trypanosomiase se complique de paludisme, il est difficile de faire la part des deux maladies dans l'hypertrophie de la rate et du foie.

Les reins sont à l'état normal.

Les infections secondaires sont très communes, aussi réussit-on le plus souvent à isoler sur le cadavre des microbes d'espèce variable.

**AGENT PATHOGÈNE.** — *Trypan. gambiense*. — **ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR DIFFÉRENTES ESPÈCES ANIMALES.** — *Trypan. gambiense* mesure 18 à 28  $\mu$  de long sur 1,40  $\mu$  à 2  $\mu$  de large; sa structure est celle des Flagellés du genre *Trypanosoma*, c'est-à-dire qu'il présente une membrane ondulante (*m, m*) et un flagelle à l'extré-



Fig. 13. — Différents aspects de *Trypan. gambiense*.

1, *Trypan. gambiense* bien fixé dans le sang; *n*, noyau; *c*, centrosome; *m, m*, membrane ondulante; *fl*, flagelle. — 2, trypanosome dans une préparation de sérosité sanguinolente. — 3, trypanosome dont l'extrémité postérieure est arrondie et dont le protoplasme contient beaucoup de granulations chromatiques. — 4, élément en voie de division. Gross.: 2000 diamètres environ (1).

mité antérieure (*fl*); après coloration on distingue un noyau (*n*) et un centrosome (*c*) auquel vient aboutir le flagelle (1, fig. 13).

L'extrémité postérieure est conique, plus ou moins effilée.

Le centrosome est très visible après coloration; il existe parfois une vacuole claire (2, *v*) autour du centrosome ou au-dessous (2).

Le noyau, arrondi ou ovalaire, est situé vers la partie moyenne du corps du parasite.

La membrane ondulante est étroite.

(1) Figure empruntée à l'ouvrage de MM. Laveran et Mesnil intitulé : Trypanosomes et Trypanosomiasés.

(2) Castellani a attribué beaucoup d'importance à ce détail pour le diagnostic différentiel de *Trypan. gambiense* et de *Trypan. ugandense*. Quand les trypanosomes ont été bien fixés dans le sang on ne distingue pas de vacuoles; on en voit au contraire le plus souvent dans les préparations mal fixées qu'on obtient avec le liquide cérébro-spinal; les distinctions établies à ce sujet sont donc artificielles.

La partie libre du flagelle représente environ le tiers de la longueur totale.

Le protoplasme contient souvent, surtout dans la moitié antérieure, des granulations chromatiques.

La multiplication se fait par bipartition, le centrosome, le noyau et le flagelle se dédoublent (4, fig. 13), enfin le protoplasme se divise.

*Trypan. gambiense* est inoculable à un grand nombre de Mammifères.

Les singes s'infectent facilement pour la plupart; les Cynocéphales seuls sont réfractaires. Les Macaques meurent en trente à soixante jours. Les principaux symptômes sont l'amaigrissement, l'anémie, des poussées fébriles et, à la dernière période, l'hypothermie avec somnolence.

Les chiens meurent d'ordinaire en cinq à six semaines; ils guérissent quelquefois.

Chez les cobayes et chez les lapins, l'infection a une marche lente. Les trypanosomes, nombreux chez les cobayes à la période terminale, sont toujours très rares chez les lapins.

La durée moyenne de la maladie chez les rats est de trois mois. L'infection chez les souris est de durée et de gravité variables.

Chez la chèvre et chez le mouton, l'infection ne se traduit par aucun symptôme apparent et la guérison est la règle. De même pour les Bovidés.

Chez les Équidés l'infection produite par *Trypan. gambiense* est d'assez longue durée et peut se terminer par la mort.

En Gambie, les chevaux sont assez souvent atteints de trypanosomiase, mais il s'agit d'une maladie bien distincte de la trypanosomiase humaine, produite par *Trypan. dimorphon* qui, par ses caractères morphologiques comme par son action pathogène sur les animaux, se distingue nettement de *Trypan. gambiense* (1).

**MODE DE PROPAGATION.** — Il résulte des recherches de D. Bruce et de ses collaborateurs dans l'Ouganda que les *Glossina palpalis* sont les principaux agents de dissémination de la trypanosomiase humaine. Des Cercopithèques exposés aux piqûres de *Gl. palpalis* qui au préalable avaient piqué des nègres atteints de la maladie du sommeil se sont tous infectés (Bruce, Nabarro et Greig).

Dans l'Ouganda, la distribution des *Gl. palpalis* est exactement la même que celle de la trypanosomiase humaine et ces tsé-tsé ont été trouvées également en abondance dans les autres régions de l'Afrique équatoriale où la maladie du sommeil est endémique (Congo, Gambie, Bas Rio-Nunez, Rufisque au Sénégal). Il est

(1) J. E. DUTTON et J. L. TODD, *Johnston and Thompson's Labor. Report*, t. V, 1903. — LÁVERAN et MESNIL, *Acad. des sc.*, 21 mars 1904, et Trypanosomes et Trypanosomiasés. Paris, 1904, p. 199.



probable que d'autres espèces de *Glossina* sont capables de propager également la maladie.

Le transport des trypanosomes par les *Glossina* paraît être purement mécanique ; rien n'indique une évolution des parasites dans ces mouches.

**DIAGNOSTIC.** — Le diagnostic est difficile à la première période de la maladie ; les poussées fébriles sont facilement confondues avec les accès palustres, d'autant plus que la trypanosomiasé et le paludisme sont souvent endémiques dans les mêmes localités.

À la vérité, la fièvre n'a pas les mêmes caractères dans ces maladies ; elle est rémittente, irrégulière dans la trypanosomiasé, d'ordinaire intermittente et à type régulier dans le paludisme, mais ce n'est pas là une règle absolue ; chez les anciens palustres en particulier on observe souvent des fièvres irrégulières. La fièvre de la trypanosomiasé résiste à la quinine, mais les fièvres palustres ne cèdent pas toujours facilement à l'emploi de ce fébrifuge.

L'hypersplénie est moins constante dans la trypanosomiasé que dans le paludisme ; enfin on observe, dans la première de ces maladies, quelques symptômes qui sont rares dans le paludisme : accélération du pouls et de la respiration (en dehors même des poussées fébriles), œdèmes partiels et érythèmes fugaces.

La filariose, qui s'accompagne de poussées fébriles irrégulières comme la trypanosomiasé, est également facile à confondre avec cette dernière maladie à ses débuts.

Pour fixer le diagnostic, il est indispensable de rechercher les trypanosomes dans le sang ; les parasites n'existent pas, à cette période, dans le liquide cérébro-spinal et, en général, les ganglions lymphatiques ne sont pas encore hypertrophiés ; quand cette hypertrophie existe, on peut facilement rechercher les trypanosomes en ponctionnant ces glandes et en examinant les quelques gouttes de liquide ainsi obtenues.

Les trypanosomes sont d'ordinaire très rares dans le sang et il est exceptionnel que l'examen d'une préparation histologique ordinaire du sang permette de constater leur présence. Bruce et Nabarro conseillent de procéder comme il suit. On recueille dans un tube contenant un peu de citrate de potasse 10 centimètres cubes du sang de la veine et on centrifuge pendant 10 minutes ; au bout de ce temps, le plasma est retiré et centrifugé de nouveau. On répète cette opération quatre fois et on examine au microscope le sédiment formé à la suite de la quatrième centrifugation.

Il est indiqué aussi d'inoculer le sang (4 à 6 centimètres cubes) à des animaux d'épreuve ; les cobayes conviennent bien pour cette expérience ; le sang sera injecté dans le péritoine.

À la deuxième période, lorsque se produisent les tremblements, la

céphalalgie et la tendance au sommeil, le diagnostic devient plus facile, d'autant plus que la provenance des malades fournit une précieuse indication.

A cette période, la trypanosomiase peut être confondue avec la paralysie générale ou avec certaines affections cérébrales (syphilis, tumeurs) qui s'accompagnent aussi de somnolence.

On recherchera les trypanosomes dans le sang, dans les ganglions lymphatiques et aussi dans le liquide cérébro-spinal.

Castellani, Bruce et Nabarro recommandent de procéder comme il suit : on retire par ponction lombaire 10 centimètres cubes de liquide cérébro-spinal, on centrifuge un quart d'heure et on examine le dépôt avec un grossissement de 150 à 200 diamètres. Les trypanosomes ne sont jamais nombreux. Dans les cas où l'examen direct est négatif, on peut inoculer le liquide cérébro-spinal à des animaux d'épreuve (rats, cobayes) qui s'infecteront si ce liquide contient des trypanosomes, si peu nombreux qu'ils soient.

**PRONOSTIC.** — Les auteurs s'accordent à dire que la maladie du sommeil se termine toujours par la mort, mais le nom de *maladie du sommeil* ne s'applique qu'à la deuxième période de la trypanosomiase humaine et il est possible que le pronostic soit moins grave à la première période, surtout chez les malades soumis à une médication appropriée.

**TRAITEMENT.** — Les auteurs recommandent l'emploi de la médication tonique et en particulier du fer, de la quinine et de l'acide arsénieux (Low, Castellani, Broden).

Les essais de sérothérapie et d'immunisation par différentes méthodes n'ont pas donné de résultats satisfaisants jusqu'ici. Le sérum des Cynocéphales ayant l'immunité naturelle pour la trypanosomiase est actif quand on l'emploie à forte dose (0<sup>sr</sup>,20 de sérum desséché pour une souris de 20 grammes environ), mais cette propriété du sérum de Cynocéphale ne paraît pas pouvoir être utilisée dans la pratique (1).

P. Manson a employé sans succès chez une malade atteinte de trypanosomiase les injections de sérum de cheval ; ce résultat était à prévoir, puisque le cheval s'infecte par *Trypan. gambiense*.

Les deux médicaments les plus actifs que nous possédions actuellement pour le traitement des trypanosomiasés sont, sans contredit, l'acide arsénieux et le trypanroth. L'acide arsénieux employé à dose suffisante fait disparaître les trypanosomes de la grande circulation pendant un certain nombre de jours ; il ne guérit presque jamais ; le trypanroth employé seul guérit, chez de petits animaux (souris principalement), quelques trypanosomiasés (Mal de eaderas, Surra, Mbori) ; mais, dans la plupart des cas, des rechutes se produisent. Dans

(1) A. LAYERAN, *Acad. des sciences*, 18 juillet 1904.

ees eonditions, il était indiqué de combiner ees médicaments qui isolément donnaient des résultats ineontestables mais passagers; j'ai réussi par le traitement mixte (acide arsénieux et trypanroth) à guérir des animaux atteints de Surra, de Mbori (1) et aussi des animaux infectés avec *Trypan. gambiense*.

Cette médication pourra sans doute rendre des services dans le traitement de la trypanosomiasé humaine, mais, avant de l'appliquer à l'homme, il faudra définir mieux qu'elles ne le sont encore les eonditions du traitement chez les animaux.

Une bonne hygiène et une alimentation abondante sont des facteurs importants du traitement de la trypanosomiasé humaine; chez les travailleurs nègres, misérables et surmenés, la maladie sévit avec une intensité particulière.

**PROPHYLAXIE.** — La trypanosomiasé humaine étant propagée par les *Glossina* (tsétsé), il importe de se protéger eontre les piqûres de ees mouches dans les régions où eette maladie est endémique.

L'emplacement de l'habitation sera ehoisi loin des endroits humides, marécageux, où abondent les tsétsé, loin aussi des cases des indigènes où se trouvent des individus atteints de la maladie du sommeil.

L'habitation sera protégée au moyen de toiles métalliques eontre la pénétration des mouches.

Quand on doit traverser une région où abondent les tsétsé, il est indiqué de fixer à la eoiffure une moustiquaire en tulle qui protège la tête et le cou; les mains seront protégées à l'aide de gants en fil épais et les eous-de-pied au moyen de guêtres.

On dormira sous une moustiquaire, si l'habitation n'est pas protégée par des toiles métalliques; il est d'ailleurs rare que les tsétsé piquent pendant la nuit.

---

(1) A. LAVERAN, *Acad. des sciences*, 4 juillet 1904. Le trypanroth, produit colorant de la série benzopurpurine, a été employé avec succès par P. Ehrlich et K. Shiga dans le traitement du Caderas chez les souris (*Berlin. klin. Wochenschr.*, 28 mars et 4 avril 1904).



## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>PALUDISME, par A. LAVERAN.....</b>	<b>5</b>
<i>Synonymie</i> .....	5
<i>Étiologie</i> .....	6
<i>a. Répartition du paludisme à la surface du globe</i> .....	6
<i>b. Conditions générales favorables à l'éclosion du paludisme</i> ....	8
<i>c. Paludisme congénital. Prédispositions individuelles. Peut-on acquérir l'immunité pour le paludisme?</i> .....	10
<i>d. Agent pathogène. Historique</i> .....	11
<i>e. Description de H. malarix; son évolution dans le sang de l'homme</i> ....	14
<i>f. Évolution de H. malarix, dans le corps des Anopheles</i> .....	18
<i>g. Les Anopheles sont les agents de propagation du paludisme?</i> .....	20
<i>h. Existe-t-il plusieurs espèces d'hématozoaires du paludisme</i> .....	21
<i>i. Hématozoaires analogues à H. malarix trouvés chez différentes espèces animales; classification des hématozoaires endoglobulaires</i> .....	22
<i>j. Examen du sang. Procédés de conservation et de coloration des hématozoaires</i> .....	23
<i>Incubation</i> .....	26
<i>Formes cliniques</i> .....	27
<i>Fièvre intermittente</i> .....	28
1° Continue palustre.....	35
3° Accès pernicieux.....	37
4° Fièvres larvées.....	46
5° Cachexie palustre.....	47
<i>Complications et maladies intercurrentes</i> .....	51
1° Complications.....	51
2° Maladies intercurrentes.....	58
<i>Anatomie pathologique</i> .....	63
1° Lésions anatomiques du paludisme aigu.....	64
2° Lésions anatomiques du paludisme chronique.....	67
<i>Pathogénie</i> .....	71
<i>Diagnoslic</i> .....	74
<i>Diagnoslic différentiel</i> .....	78
<i>Pronostic</i> .....	84
<i>Traitement</i> .....	86
<i>Médication quinique</i> .....	86
<i>Succédanés de la quinine</i> .....	99
<i>Prophylaxie</i> .....	103
1° Destruction des moustiques.....	103
2° Mesures à prendre pour se protéger contre les piqûres des moustiques.	105
3° Prophylaxie médicamenteuse.....	107

## TRYPANOSOMIASE HUMAINE

<i>Pro parte : Maladie du sommeil, par A. LAVERAN.....</i>	110
<i>Historique.....</i>	110
<i>Géographie médicale.....</i>	113
<i>Description de la maladie.....</i>	115
Première période.....	115
Deuxième période..	116
<i>Anatomie pathologique.....</i>	117
<i>Agent pathogène, étude expérimentale sur différentes espèces animales.....</i>	118
<i>Mode de propagation.....</i>	119
<i>Diagnostic.....</i>	120
<i>Pronostic.....</i>	121
<i>Traitement.....</i>	121
<i>Prophylaxie.....</i>	122

